EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

O. JOSUÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA PITIÉ



PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1922

TITRES

Ancien interne, lauréat des hôpitaux de Paris.
Docteur en médecine (1898).
Ancien chef de clinique adjoint (1901).
Ancien chef de clinique titulaire (1902).
Médecin des hôpitaux de Paris (1903).
Ancien chef du laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée (1904).
Médecin chef de service des hôpitaux de Paris (1909).
Chargé de cours de clinique annexe à la Faculté de médecine (1913).

PRIX

Lauréat de l'Académie des Sciences :

Prix Montyon de médecine et chirurgie 1912 pour l'ensemble de ses recherches sur l'artériosclérose.

Lauréat de l'Académie de médecine :

Prix Pierre Guzman 1911, pour son *Traité de l'artériosclérose.*

Lauréat de la Faculté de médecine :

Prix de thèse.
Prix Saintour 1900 (sur la moelle osseuse).
Prix Saintour 1907 (sur l'athérome artériel).

Lauréat de l'Assistance publique :

Médaille d'argent au Concours des prix de l'Internat 1897.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de biologie.
Membre de la Société médicale des hôpitaux.
Membre de la Société anatomique.

DÉCORATIONS

Chevalier de la Légion d'honneur (à titre militaire).
Médaille des Épidémies en or.
Médaille des Épidémies en argent, etc.

ENSEIGNEMENT

Enseignement de la clinique de M. le Professeur Landouzy, à l'hôpital Laënnec. (Cours de vacances 1902 et 1903.)

Enseignement de la bactériologie au laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée.

Enseignement de la bactériologie et de l'hématologie à l'Institut colonial.

Policlinique et leçons à la Consultation de l'hôpital de la Charité, 1905, 1906, 1907.

Enseignement des stagiaires, dans le service du Dr Josué, à l'hôpital de la Pitié.

Leçons sur les techniques cardiologiques et sur les acquisitions récentes en cardiologie, faites en 1913 et en 1914 par le Dr Josué, assisté de son interne et de ses anciens internes.

Le service du Dr Josué à l'hôpital de la Pitié, muni de toutes les installations nécessaires, constitue un centre important de recherches et d'enseignement pour les maladies du cœur et des vaisseaux.

LISTE DES TRAVAUX

1. **Hémorragie méningée.** *Société anatomique*, 11 novembre 1892, p. 686.
2. **Les déterminatione gastriques dee infections.** *Annales de Médecine scientifique et pratique*, 14 mars 1894, p. 81.
3. **Caverne gangreneuse développée aux dépens d'un ganglion bronchique.** *Société anatomique*, mai 1894.
4. **Ligature du canal thoracique. Microhee dane le bout inférieur. Sang aeeptique.** *Société de Biologie*, 12 janvier 1895, p. 25.
5. **Ahcés du cerveau contenant du pus sans microhee** (avec M. le Dr Georges Brouardel). *Gazette des Hôpitaux*, 2 avril 1895, p. 395.
6. **Septicémie puerpérale traitée par le sérum antistreptococcique** (avec M. le Dr Hermary). *Société de Biologie*, 4 mai 1895, p. 340.
7. **Abcès cérébraux multiples à pneumocoques. Abcès du poumon** (avec M. le Dr Siron). *La Presse médicale*, 22 juin 1895, p. 235.
8. **Pathogénie de l'œdème** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 juillet 1895, p. 614.
9. **Contribution à l'étude de la suppuration** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Congrès de médecine de Bordeaux*, 1895, p. 775.
10. **Acides sulfoconjugués dane les urines et putréfactione intestinalee.** *Gazette des Hôpitaux*, 21 septembre 1895, p. 1077.
11. **Ictére grave primitif par atrophie jaune aiguë du foie** (avec M. le Dr Létienne). *Société anatomique*, 31 janvier 1896, p. 101 ; *La Presse médicale*, 30 mai 1896, p. 257.
12. **Appendicite expérimentale** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société médicale des Hôpitaux*, 31 janvier 1896, p. 79.
13. **Recberchee expérimentalee sur l'appendicite** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Revue de Médecine*, 20 juin 1896, p. 433.
14. **Fiévre typhoïde. Séro-diagnostic. Autopsie** (avec M. Clerc). *Société anatomique*, juillet 1896, p. 618.

15. **Recherchss expérimentales sur l'anthracnoss pulmonaire** (avec M. le Dr Paui Claisse). *Société de Biologie*, 25 juillet 1896, p. 819.

16. **Corps dits « amylacés » du poumon.** *Société anatomique*, 4 décembre 1896, p. 849.

17. **Etat du sang dans les pneumokonioses** (avec M. le Dr Paul Claisse). *Société de Biologie*, 5 décembre 1876, p. 1020.

18. **Recherchss sxpérimentales sur les modifications ds la moells osssuss dsns les suppurations** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 12 décembre 1896, p. 1038.

19. **Des altérations des reins dans l'oïdio-mycose expérimentals** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société anatomique*, 20 janvier 1897.

20. **Recherchss expérimentales sur l'anthracose pulmonaire** (evec M. le Dr Paul Claisse). *Société de Biologie*, 23 janvier 1897, p. 95.

21. **Action de la toxine st de l'antitoxins diphtérique sur la mosll s osseuss** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 9 jenvier 1897, p. 14.

22. **Des modifications de la moslle osseuse produitss par le staphylocoqus st ses toxines** (evec M. le professeur G.-H. Roger). *Société anatomique*, 19 février 1897, p. 193.

23. **Appendicites expérimentsles par infection sanguine.** *Société de Biologie*, 13 mers 1897, p. 280.

24. **Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *La Presse médicale*, 13 mers 1897, p. 113.

25. **Modifications de la mosll osseuse humaine dans l'infsction staphylococcique** (evec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 mers 1897, p. 322.

26. **Recherches expérimentales sur les pneumokonioses** (avec M. le Dr Peui Claisse). *Archives de Médecine expérimentale*, mars 1897, p. 205.

27. **Influence des injsctions sous-cutanées de sérum normal et thérapeutiqus sur la moelle osseuse** (evec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 10 evril 1897, p. 363.

28. **Ramollissement du cervelet; artérite syphilitique** (avec M. le Dr Claude). *Société anatomique*, 25 juin 1897, p. 547.

29. **Des corps dits « amylacés » du poumon.** *La Presse médicale*, 14 juillet 1897, p. 21.

30. **Modifications de la moelie osseuse dans l'infection charbonneuss** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 747.

31. **Action neutralisante ds la névrine sur la toxine tétaniqus** (evec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 19 mars 1898, p. 312.

32. **La moells ossense des tubsrculsux.** *Société de Biologie*, 26 mars 1898, p. 368.

33. **Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèss du tubercule.** *Thèse de Paris*, 1898.

34. **Anomalie génito-urinaire chez le cobaye** (evec M. le Dr P. Carnot). *Société de Biologie*, 2 juillet 1898, p. 720.

35. **Un cas de paralysie ascendante aiguë** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *La Presse médicale*, 27 juillet 1898, n° 62, p. 44.

36. **Histogénése du tubercule.** *Archives générales de Médecine*, octobre 1898, p. 4344.

37. **Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 26 novembre 1898, p. 1081.

38. **Abcés aréolaire du foie, d'origine sus-hépatique. chez le lapin** (avec M. le Dr Lévi-Sirugue). *Société anatomique*, 10 février 1899, p. 177.

39. **Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 25 mars 1899, p. 233.

40. **Etude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 mai 1899, p. 436.

41. **Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 29 juillet 1899, p. 726.

42. **La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *L'Œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

43. **Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'inanition** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 5 mai 1900, p. 417.

44. **Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 5 mai 1900, p. 419.

45. **Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 7 juillet 1900, p. 696.

46. **Trombophléhite de la veine-porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorragique d'une anse d'intestin** (avec M. le Dr Edgar Hirtz). *Société médicale des Hôpitaux*, 13 juillet 1900, p. 372.

47. **Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans les infections.** *XIIIe Congrès de médecine*, section de pathologie générale, 4 août 1900.

48. **La moelle osseuse dans la variole** (avec MM. les Drs G.-H. Roger et Emile Weil). *Société anatomique*, 13 juillet 1900; *Archives de Médecine expérimentale*, septembre 1900, p. 546.

49. **Formule hémo-leucocytaire de quelques maladies infectieuses** (érysipèle, pneumonie, fièvre typhoïde, rougeole, scarlatine, variole). *Revue générale* in *Gazette des Hôpitaux*, 15 décembre 1900.

50. **L'épreuve du vésicatoire** (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société médicale des Hôpitaux*, 3 mai 1901, p. 421.

51. **Fixation des préparations de sang par le chloroforme.** *Société de Biologie*, 15 juin 101, p. 642.

52. **La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques.** *Société de Biologie*, 10 janvier 1903, p. 30.

53. **Un cas de rhumatisme cérébral avec examen anatomo-pathologique** (avec M. Salomon). *Société médicale des Hôpitaux*, 16 octobre 1903, p. 1038.

54. **Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux** (avec M. Halbron). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1126.

55. **Deux cas de méningite tuberculeuse de l'adulte. Particularités cliniques. Lésions des cellules nerveuses** (avec M. Salomon). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1133.

56. **Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines.** *Société de Biologie*, 14 novembre 1903, p. 1374; *La Presse médicale*, 18 novembre, p. 798.

57. **Un cas de mélanodermie par lésion d'un ganglion semi-lunaire** (A propos d'une communication de M. Laignel-Lavastine). *Société médicale des Hôpitaux*, 29 janvier 1904, p. 95.

58. **Sur la pathogénie de l'athérome artériel et de l'hypertension** (A propos d'une communication de M. Vaquez sur l'hypertension). *Société médicale des Hôpitaux*, 5 février 1904, p. 130.

59. **Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome.** *Société médicale des Hôpitaux*, 12 février 1904, p. 139.

60. **Les capsules surrénales dans trois cas d'athérome artériel.** *Société médicale des Hôpitaux*, 19 février 1904, p. 172.

61. **Athérome artériel et artériosclérose** *La Presse médicale*, 4 mai 1904, p. 281.

62. **Pathogénie de l'athérome artériel.** *Congrès français de médecine*, 7e session, 24 octobre 1904.

63. **Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome.** *Société de Biologie*, 10 décembre 1904, p. 539.

64. **Pathogénie de certains cas d'œdème aigu du poumon.** *La Presse médicale*, n° 6, 21 janvier 1905, p. 41.

65. **Les faux cardiaques.** *Bulletin médical*, 1er février 1905, p. 93.

66. **Peut-on déterminer l'athérome expérimental à l'aide de la nicotine** (A propos d'une communication de MM. Rénon, Lœderich et Mazoux sur « Un cas de thrombose aortique chez un tabagique »)? *Société médicale des Hôpitaux*, 3 février 1905, p. 84.

67. **Discussion à propos d'une communication** de MM. Menetrier et L. Bloch sur « Un cas de rein polykystique avec hypertrophie cardiaque, hypertension vasculaire et hyperplasie surrénale ». *Société médicale des Hôpitaux*, 9 juin 1905, p. 515.

68. **La médication digitalique dans les cardiopathies.** *Revue internationale de Médecine et de Chirurgie*, 25 juillet 1905, p. 247.

69. **Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel.** *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1905, p. 690.

70. **La pression artérielle chez le lapin à la suite d'injections répétées d'adrénaline dans les veines.** *Société de Biologie*, 31 octobre 1905, p. 319.

71. **Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique.** *Société médicale des Hôpitaux*, 29 décembre 1905, p. 1053.

72. **Septicémie à tétragène** (avec M. Lian). *Société médicale des Hôpitaux*, 23 février 1906, p. 188.

73. **Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle** (avec M. le professeur Roger). *Société de Biologie*, 24 février 1906, p. 371.

74. **Action du foie sur les extraits d'intestin** (avec M. le professeur Roger). *Société de Biologie*, 21 mars 1906, p. 580.

75. **Sur l'aortite syphilitique** (A propos d'une communication de M. Hirtz). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 mars 1906, p. 331.

76. **Pathogénie de la néphrite interstitielle des artérioscléreux** (avec M. C. Alexandrescu). *Société de Biologie*, 2 juin 1906, p. 943.

77. **Les substances hypotensives des parois intestinales** (avec M. le professeur Roger). *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, n° 4, juillet 1904.

78. **L'artériosclérose. Anatomie pathologique et pathogénie.** *La Presse médicale*, 17 novembre 1906, p. 743.

79. **Contribution à l'étude de l'artériosclérose du rein** (avec M. Alexandrescu). *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, n° 1, janvier 1907, p. 1.

80. **De l'athérome artériel** (Discussion à l'occasion d'une communication de M. Lœper « Sur les poisons alimentaires et l'athérome »). *Congrès français de médecine*, 9e session, 1907, p. 59.

81. **Néphrite chronique cause d'artériosclérose.** *La Presse médicale*, n° 30, 13 avril 1907.

82. **Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales** (avec M. Louis Bloch). *Académie des Sciences*, 10 juin 1907.

83. **Athérome artériel et calcification.** *Société de Biologie*, 29 juin 1907, p. 1189.

84. **Hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline et toxine typhique.** *Société de Biologie*, 12 octobre 1907, p. 235.

85. **Pathogénie de l'artériosclérose.** *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, p. 343.

86. **Les petits signes de l'artériosclérose.** *La Presse médicale*, 23 octobre 1907, p. 689.

87. **Pression systolique et diasystolique. Coefficients cardio artériels.** *Société médicale des Hôpitaux*, 28 février 1908, p. 328.

88. **Sur la présence de la graisse dans les artères des reins et du myocarde.** *Société de Biologie*, 14 mars 1908, p. 422.

89. **Sur la présence dans le sang, au cours de l'hypertension, de substances modificatrices de la pression artérielle** (avec M. Louis Bloch). *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mars 1908, p. 162.

90. **Hémorragie de l'isthme de l'encéphale. Troubles respiratoires. Hypertension terminale** (avec M. Paillard). *Société médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1908, p. 1001.

91. **Sur le rôle des glandes surrénales** (Discussion à propos d'une communication de M. Lœderich). *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1908, p. 48.

92. **Œdème aigu du poumon expérimental par injection intraveineuse d'extraits de couche corticale de capsules surrénales** (avec M. Louis Bloch). *Société médicale des Hôpitaux*, 10 juillet 1908, p. 55.

93. **De l'angine de poitrine.** *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, p. 564.

94. **Diagnostic de l'artériosclérose.** *Gazette des Hôpitaux*, n° 123, 27 octobre 1908.

95. **Traité de l'artériosclérose.** Novembre 1908.

96. **Symphyse cardiaque, syndrome surréno-vasculaire, anévrisme du cœur** (avec M. Paillard). *Société médicale des Hôpitaux*, 29 janvier 1909, p. 148.

97. **Contribution à l'étude des réactions vasculaires. L'épreuve de la glace** (avec M. H. Paillard). *Société de Biologie*, 20 février 1909, p. 315; *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1909, p. 193.

98. **Sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline.** *Société médicale des Hôpitaux*, 21 mai 1909, p. 961.

99. **Un cas de bronchite pseudo-membraneuse ou, mieux, muco-membraneuse chronique** (avec M. H. Paillard). *Société médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1909.

100. **Syndrome abdominal suraigu au cours d'une endocardite infectieuse latente avec abcès du pancréas** (avec M. E. Velter). *Société médicale des Hôpitaux*, 21 janvier 1910, p. 13.

101. **Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique.** *La Presse médicale*, n° 19, 5 mars 1910.

102. **Influence de l'adrénaline sur le pouvoir opsonique** (avec M. H. Paillard). *Société de Biologie*, 16 avril 1910, p. 637.

103. **Influence des extraits de capsules surrénales sur le pouvoir opsonique** (avec M. H. Paillard). *Société de Biologie*, 23 avril 1910, p. 698.

104. **Le syndrome surréno-vasculaire.** *Paris médical*, 25 février 1911, p. 287.

105. **Régime habituel des artérioscléreux.** *Paris médical*, 24 juin 1911, p. 89.

106. **Des crises épileptiformes et syncopales dans le pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire.** *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juillet 1911, p. 135.

107. **Remarques sur le rythme auriculaire dans les cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire.** *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juillet 1911, p. 139.

108. **L'ancien hôpital de la Pitié et la nouvelle Pitié.** *Paris médical*, 11 novembre 1911, p. 513.

109. **Rétrécissement mitral; tachyarythmie suriculaire et ventriculaire avec dissociation auriculo-ventriculaire; action de ls digitsle** (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 29 décembre 1911, p. 681.

110. **Sur un procédé de repérage des tracés.** *Société médicale des Hôpitaux*, 29 décembre 1911, p. 693.

111. **Traitement de l'artériosclérose.** *Journal médical français*, 15 février 1912, p. 73.

112. **Notions préliminaires sur la pathologie cardiaque** (Leçon). *Progrès médical*, 2 mars 1912, p. 107.

113. **Rétrécissement mitral avec crises de tachycardie paroxystique** (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 8 mars 1912, p. 285.

114. **Maladie mitrale, tachycardie paroxystique, brachycardie intercalaire** (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 22 mars 1912, p. 352.

115. **Arythmie complète avec fibrillstion auriculaire; sction de la digitale** (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 mai 1912, p. 662.

116. **Les notions nouvslles sur le pouls veineux.** *La Presse médicale*, 24 juillet 1912, p. 621.

117. **Prsssion artérielle st digitaline** (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1912, p. 480.

118. **De l'utilité des examens répétés de la pression artérielle** (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaur*, 15 novembre 1912, p. 513.

119. **Bigéminie cardiaque avec dissolution suriculo-ventriculaire d'origine digitalique** (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 27 décembre 1912, p. 887.

120. **A propos de bracbycardies nerveusee par MM. Rathsry et Lian. Sur les nerfs du faisceau His émsnant du pneumogastrique.** *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1913, p. 127.

121. **L'épreuve du nitrite d'amyle** (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1913, p. 212.

122. **L'auscultation du pouls veineux** (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1913, p. 401.

123. **La myocardite rbumatismale.** *La Clinique*, 18 avril 1913, p. 242.

124. **Un cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète; influence des exercices musculaires** (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 2 mai 1913, p. 887.

125. **Contribution à l'étude du ralentissemsnt digitslique du pouls** (avec M. F. Belloir). *Société de Biologie*, 7 juin 1913, p. 1218.

126. **Séméiologie sphygmomsnométrique. Coefficients cardio-artériels.** *Paris médical*, 5 juillet 1913, p. 131.

127. **Autovaccination antityphique** (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 18 juillet 1913, p. 145.

128. **Les localisations cardiaques.** *Rapport au XVII*e *Congrès international de Médecine* (Londres, août 1913). Sections d'anatomie, d'embryologie et de pathologie générale conjointes.

129. **Contribution à l'étude de l'uréa du sang et de la constante d'Ambard chez les cardiaques** (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 octobre 1913, p. 401.

130. **Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales.** *Paris médical*, 1er novembre 1913, p. 506.

131. **Le syndrome surréno-vasculaire.** *Le Journal médical français*, 15 décembre 1913, p. 510.

132. **La séméiologie cardiaque actuelle. Les localisations cardiaques.** *Actualités médicales*, décembre 1913, chez Baillière.

133. **Deux cas de tétanos grave. Sérothérapie sous-cutanée intensive. Guérison** (avec MM. H. Godlewski et F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1913, p. 909.

134. **Traitement des hémorragies intestinales par le chlorhydrate d'émétine** (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 janvier 1914, p. 149.

135. **L'insuffisance fonctionnelle du cœur hypertrophié. Son origine surrénale. L'asystolie surrénale** (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 3 avril 1914, p. 635.

136. **Myocardites chroniques** (avec M. H. Paillard). *Paris médical*, 18 avril 1914, p. 496.

137. **Maladies de l'appareil circulatoire** (avec M. H. Paillard). *Précis de pathologie interne* (collection Gilbert et Fournier), 30 mai 1914.

138. **Note sur l'instrumentation et la technique de la téléradiographie du cœur et de l'aorte** (avec MM. L. Delherm et A. Laquerrière). *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, juin 1914, p. 305.

139. **L'auscultation du pouls veineux.** *Académie de Médecine*, 22 juin 1915, p. 721; *La Presse médicale*, 22 juillet 1915, p. 262.

140. **Crises extrasystoliques provoquées par les exercices physiques chez un soldat présentant des lésions multiples des nerfs craniens** (avec M. Jean Heitz). *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, septembre 1915, p. 281.

141. **Souffles cardiaques. Aptitude militaire.** *Paris médical*, n° 379, 15 avril 1916.

142. **Recherches sur la viscosité du sang humain** (avec M. Maurice Parturier). *Société de Biologie*, 6 mai 1916, p. 371.

143. **L'asystolie surrénale.** *Paris médical*, 1er juillet 1916, p. 7.

144. **Recherches sur la viscosité du sang humain** (avec M. Maurice Parturier). *Annales de Médecine*, t. III, n° 4, juillet-août 1916, p. 343.

145. **Treitement de l'insuffieence surrénele.** *Paris médical*, n° 1, 6 janvier 1917, p. 13.

146. **Signification de l'azotémie chez les cardiaquee** (avec M. Maurice Parturier). *La Presse médicale*, n° 25, 3 mai 1917, p. 249.

147. **Lee épreuves de l'atropine et du nitrite d'amyle dens les bradycerdies** (avec M. F. Belloir). *Paris médical*, 4 août 1917, p. 93.

148. **L'azotémie dee asystoliques, eon pronostic, eon traitement** (avec M. Maurice Parturier). *Société médicale des Hôpitaux*, 14 décembre 1917, p. 1244.

149. **Les pouseée rhumetiemales au cours des cardiopathies chroniquee** (avec MM. Maurice Parturier et A. Berrut). *La Presse medicale*, 28 mars 1918, p. 161.

150. **L'examen du cœur et des vaisseaux chez lee aviateurs.** *Archives de Médecine et de Pharmacie militaire*, t. LXIX, n° 5, mai 1918, p. 609.

151. **De l'ineuffisance rénale chez lee cerdiaques asystoliquee. Les faux cerdio-rénaux** avec M. Maurice Parturier). *Journal médical français*, t. VII *bis*, n° 3, juillet 1918, p. 118.

152. **Le eyndrome rénal à forme hydropigène chez les cardiaques oliguriques** (avec M. Maurice Parturier). *Société médicale des Hôpitaux*, 28 juin 1918, p. 682.

153. **Coneéquences cliniques de l'oligurie d'origine cardiaque** (avec M. Maurice Parturier). *La Presse médicale*, n° 46, 15 août 1918, p. 421.

154. **Rétrécieseement congénitel de l'artére pulmonelre. Allodromie par deetruction de le branche terminale gauche du feisceau de His.** *Société médicale des Hôpitaux*, 9 mai 1919, p. 408.

155. **La pression artérielle des pilotes aviateurs.** *Société de Biologie*, 14 juin 1919, p. 639.

156. **L'asthénie des aviateurs.** *Société de Biologie*, 14 juin 1919, p. 641.

157. **Angine de poitrine et syphilis.** *Paris médical*, 5 juillet 1919, p. 1.

158. **Les orlentations nouvelles de la cerdiologie.** *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. XC, 13e cahier, erticle 26098, 10 juillet 1919, p. 481.

159. **Les eyndromee rénaux de l'asyetolie** (avec M. Maurice Parturier). *Paris médical*, n° 11, 13 mars 1920, p. 221.

160. **Valeur clinique de le viecosimétrie du seng.** *La Médeciae*, mars 1920, p. 341.

161. **L'auscultation du pouls veineux.** *Bulletin médical*, 28 avril 1920, p. 391.

162. **Les ressources thérapeutiques de la digitale dans lee cardiopethies.** *Paris médical*, n° 27, 3 juillet 1920, p. 17.

163. **Les cardio-rénaux. Etude théorique et pratique** (avec M. Maurice Parturier). Edit. Le François, février 1921.

164. **Les formes fruetes et larvées du rhumatieme cardiaque.** *La Médecine*, 1921, p. 438.

165. **Les doeee de digitaline.** *Journal médical français*, n° 4, 1921, p. 158.

166. **Les cardio-rénaux.** *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. VIIIC, 19e cahier, article 26867, 10 octobre 1921, p. 685.

167. Discussion à la suite d'une communication de MM. Lian et Robin sur le **Traitement de l'arythmie complète par le sulfate de quinidine**. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 13 janvier 1922, p. 29 et 33.

168. **Rétrécissement mitral. Présence d'un souffle présystolique malgré l'arythmie complète** (avec M. G. Barbier). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 mars 1922, p. 516. Présentation de malade faite à la séance du 17 mars 1922.

Je diviserai cet exposé très succinct de mes travaux en cinq chapitres :

Chapitre Ier. — *Recherches sur la moelle osseuse.*
Chapitre II. — *Recherches sur l'artériosclérose.*
Chapitre III. — *Recherches cardiologiques.*
Chapitre IV. — *Recherches diverses anatomo-pathologiques, cliniques, thérapeutiques.*
Chapitre V. — *Recherches expérimentales diverses.*

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR LA MOELLE OSSEUSE

Lorsque nous avons publié, en 1896, en collaboration avec M. le professeur G. H. Roger, nos premières recherches sur la moelle osseuse, l'étude des organes hématopoïétiques n'avait guère été abordée en France. Il nous a fallu fixer l'anatomie normale de ce tissu avant de noter les modifications qu'il subit sous l'influence des infections et des intoxications.

Ces modifications s'observent, à des degrés variés, dans une foule de circonstances; mais elles sont surtout accusées en cas d'infection ou d'intoxication. On sait la part importante que prennent les leucocytes dans la lutte de l'organisme contre les agents pathogènes, microbiens ou toxiques; or, la leucocytose qui se produit dans ces cas a pour point de départ une prolifération des cellules médullaires. L'étude de la moelle osseuse permet donc de saisir un des moments les plus intéressants de la défense leucocytaire de l'organisme; elle nous fait assister à la naissance des cellules migratrices, à leurs transformations successives et à leur maturation.

La moelle des os intervient également dans la production ou la rénovation des globules rouges. On peut y observer toute la série des cellules à hémoglobine.

Anatomie normale de la moelle osseuse.

Moelle osseuse du tuberculeux et histogénèse du tubercule. *Thèse de Paris*, 1898.

Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 29 juillet 1899, p. 726.

La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le professeur G.-H. Roger). *L'œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

Avant nos recherches, on s'était uniquement préoccupé de la cytologie de la moelle osseuse. Nous avons été les premiers à étudier à l'aide de coupes histologiques l'anatomie topographique de ce tissu chez les animaux de laboratoire, et chez l'homme, ce qui nous a permis de préciser ensuite les modifications réactionnelles que subit la moelle osseuse sous l'influence de divers agents.

Nous avons donc envisagé successivement la *topographie*, c'est-à-dire la texture du tissu, et la *cytologie*, c'est-à-dire la structure des cellules.

Réactions et lésions de la moelle osseuse.

Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 12 décembre 1896, p. 1038.

Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle osseuse (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 9 janvier 1897, p. 14.

Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxines (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société anatomique*, 19 février 1897, p. 193.

Modifications de la moelle osseuse dans les infections staphylococciques (avec M. le professeur G.-H. Roger). *La Presse médicale*, 13 mars 1897, p. 113.

Modifications de la moelle osseuse humaine dans l'infection staphylococcique (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 mars 1897, p. 322.

Influence des injections sous-cutanées de sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 10 avril 1897, p. 363.

Modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 juillet 1897, p. 747.

La moelle osseuse des tuberculeux. *Société de Biologie*, 26 mars 1898, p. 312.

Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. *Thèse de Paris*, 1898.

Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 25 mars 1899, p. 233.

Etude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 mai 1899, p. 436.

La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections (avec M. le professeur G.-H. Roger). *L'œuvre médico-chirurgical*, n° 21, 10 décembre 1899.

Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'iuaoition (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 5 mai 1900, p. 417.

Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 5 mai 1900, p. 419.

Origine des leucocytes dans la moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. *XIIIe Congrès de médecine* (section de pathologie générale), 4 août 1900.

La moelle osseuse dans la variole (avec MM. G.-H. Roger et Emile Weil). *Société anatomique*, 13 juillet 1900; *Archives de médecine expérimentale*, septembre 1900, p. 546.

La réaction de la moelle des os ne se traduit pas seulement par des modifications cellulaires, indices d'une activité plus grande, mais encore par des changements topographiques qu'on peut constater facilement sur les coupes, même en les examinant à l'œil nu. La moelle osseuse donnant naissance aux cellules douées de propriétés phagocytaires, quand celles-ci seront plus nombreuses dans le sang, le tissu médullaire renfermera, en plus grande quantité. les cellules d'origine ou myélocytes, les formes intermédiaires, enfin les polynucléaires eux-mêmes. Par conséquent, le tissu sera envahi par d'innombrables cellules de toute espèce qui transforment la coupe en une véritable nappe cellulaire. En donnant naissance à ces leucocytes destinés à englober, à digérer, à détruire les germes pathogènes, la moelle osseuse joue donc un rôle de première importance dans la défense de l'organisme; elle lui fournit l'armée qui détruira l'envahisseur.

Expérimentalement, chez le lapin, on voit, sous l'influence des agents infectieux, les éléments cellulaires de toutes les variétés augmenter de nombre. Mais ce sont surtout les myélocytes ou gros mononucléaires à granulations qui sont abondants. Outre ces cellules spéciales à la moelle des os, on constate que les formes intermédiaires entre celle-ci et les polynucléaires prolifèrent égalcment. Cette prolifération porte principalement sur les myélocytes à grains neutrophiles, ce qui répond à la polynucléose neutrophile que provoquent les infections.

Les modifications histologiques qui surviennent dans la moelle des os sous l'influence de l'infection s'accompagnent de modifications chimiques. La graisse se résorbe, tandis que l'eau, les albumines, les matières solubles augmentent de quantité.

La réaction de la moelle osseuse, au lieu de porter surtout sur les myélocytes neutrophiles, peut se localiser sur les *éléments hémoglobinifères*. Il se produit alors une *réaction normoblastique*. C'est ce que l'on observe après injection de sérum antidiphtérique sous la peau du lapin et à un moindre degré avec le sérum normal de lapin ou de cheval ou avec le sérum antitétanique.

*
* *

L'étude de l'anatomie pathologique de *la moelle osseuse de l'homme* nous a permis de constater des modifications réactionnelles, analogues à celles que nous avons déterminées chez l'animal. Cependant, les réactions se produisent moins facilement, elles sont souvent moins marquées et moins intenses. Cela tient à ce que la moelle osseuse diaphysaire de l'homme adulte n'est plus représentée que par du tissu cellulo-graisseux; elle semble avoir perdu une grande partie de son activité; aussi une incitation plus violente ou plus prolongée est-elle nécessaire pour la lui rendre.

La réaction neutrophile s'observe dans la tuberculose, la staphylococcie, etc.

Par contre, le purpura s'accompagne d'une réaction médullaire portant sur les cellules à hémoglobine.

A côté de ces modifications réactionnelles on note souvent de *vraies lésions de la moelle des os*, portant : sur les cellules (altération et disparition du noyau, dissolution de la chromatine, nécrose); sur le tissu conjonctif (sclérose); sur les vaisseaux (endartérite, péri-artérite, dégénérescence amiloïde). Enfin, des tubercules miliaires peuvent se développer dans le tissu médullaire.

*
* *

Nous avons étudié la moelle osseuse dans la variole; voici les conclusions de ce travail :

1° La réaction de la moelle osseuse dans la variole est souvent peu marquée, ce qui concorde avec le peu d'intensité de la leucocytose ou son absence.

2° La délimitation si nette établie par Golgi entre la réaction de la moelle osseuse dans la variole pustuleuse, où elle porterait sur les éléments blancs, et dans la variole hémorragique, où elle agirait sur les globules rouges nucléés, n'est pas légitime. En effet, si ces derniers éléments sont abondants dans un de nos cas, ils sont rares dans un autre.

3° Les éléments qui dominent beaucoup dans toutes les moelles osseuses de varioleux sont les mononucléaires avec ou sans granulations. Il y a donc concordance parfaite entre les formes cellulaires qu'on trouve dans la moelle et celles que l'un de nous a constatées dans le sang.

4° Bien plus, quand une infection secondaire survient dans le cours de la variole, elle est impuissante à produire de la polynucléose. Or, à l'examen de la moelle osseuse de varioleux morts de broncho-pneumonie, on ne trouve presque pas de polynucléaires, les grands mononucléaires sans granulations sont les plus nombreux comme dans le sang.

5° Outre les phénomènes réactionnels, la moelle osseuse présente souvent

des lésions très marquées dans la variole. Celles-ci peuvent porter sur les vaisseaux (artérite, phlébite). Dans certains cas, on voit les travées infiltrées par une substance amorphe qui englobe les cellules. Les éléments cellulaires sont fréquemment atteints (dissolution de la nucléine; fragmentation, dissolution, disparition du noyau; disparition des granulations). On trouve souvent des microbes en amas dans les moelles de varioles hémorragiques ou de varioles compliquées d'infection secondaire; dans un cas de variole hémorragique, on voyait des capillaires bourrés de cocci.

* * *

Les modifications que présente la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications constituent un des exemples les plus saisissants qu'on puisse citer des synergies fonctionnelles et des sympathies morbides. Même quand elle paraît limitée à une portion restreinte, même quand elle semble cantonnée en un point circonscrit, l'infection provoque dans l'organisme tout entier des manifestations réactionnelles. Envisagée à ce point de vue, l'histoire des réactions ostéo-médullaires nous apparaît comme un chapitre d'une étude plus générale. Il semble cependant que les modifications qui surviennent dans la moelle osseuse sont plus marquées et plus appréciables que dans tout autre tissu. Ces modifications sont de deux ordres : les unes représentent des réactions fonctionnelles; les autres, des altérations pathologiques. Les premières traduisent le réveil de l'activité du tissu; elles nous font saisir la genèse des éléments cellulaires qui, charriés par le sang, seront transportés aux points attaqués par les germes infectieux et tenteront de les arrêter et de les détruire. Les secondes sont les conséquences de l'attaque dirigée par les agents pathogènes; elles nous montrent l'étendue des lésions qu'ils peuvent déterminer dans les parties constituantes de la moelle osseuse : cellules, tissu conjonctif, tissu vasculaire.

Ainsi, dans toute infection retentissant sur la moelle osseuse, il faut, à côté des altérations proprement dites, envisager les modifications réactionnelles. Ces modifications ne représentent pas de véritables lésions; elles se trouvent sur la limite indécise qui sépare l'état normal de l'état pathologique. Elles traduisent la lutte de l'organisme contre ses ennemis et nous montrent ses moyens de défense. Décrire l'état anatomique des tissus pendant l'infection, c'est, en quelque sorte, décrire l'état de la fédération organique pendant la guerre. Les lésions qu'on y constate ne sont que les dégâts et les cadavres résultant de la lutte.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR L'ARTÉRIOSCLÉROSE

J'ai constaté en 1903 qu'on détermine l'athérome aortique chez le lapin par des injections répétées d'adrénaline dans les veines, ces recherches ne tardèrent pas à être confirmées, tant en France qu'à l'étranger.

Depuis cette époque, j'ai publié nombre de mémoires, d'articles, d'observations, de notes sur l'anatomie et la physiologie pathologique, la pathogénie, l'étiologie, la symptomatologie de l'artériosclérose, délimitant d'une façon précise le cadre nosologique de cette affection, apportant des faits nouveaux, soumettant à une critique sévère certaines notions trop facilement acceptées. Mes travaux ont suscité, dès le début, un grand mouvement de recherches en France et à l'étranger. L'Académie des Sciences a décerné le prix Montyon à l'ensemble de mes travaux sur l'artériosclérose.

On trouvera l'exposé complet de la question dans le traité de l'artériosclérose, publié en 1909, couronné par l'Académie de Médecine (prix Pierre Guzman), dont la première édition est depuis longtemps épuisée.

Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *Société de Biologie*, 14 novembre 1903, p. 1374; *La Presse médicale*, 18 novembre 1903, p. 798.

Exposé du fait nouveau découvert par nous que l'adrénaline injectée à petites doses répétées pendant longtemps dans les veines du lapin, détermine l'athérome aortique. Fait essentiel, ces lésions de l'aorte se produisent sans traumatisme préalable du vaisseau, sans qu'il soit nécessaire de créer un point d'appel artificiel.

Cette première communication se termine par des considérations pathogéniques et par l'exposé des nouveaux problèmes qui se posent : « Ces expériences

démontrent que l'adrénaline possède une action toxique particulière sur les artères, capable d'y créer l'athérome. Cette action spéciale est-elle due à l'hypertension artérielle que détermine chaque injection de ce corps dans les veines? Il est certain que nos expériences pourraient être invoquées par ceux qui attribuent une importance primordiale à cette modification statique de l'équilibre circulatoire.

« Mais il est un autre point que je désirerais mettre en lumière. Si l'on envisage que l'adrénaline est un produit de sécrétion des capsules surrénales, on n'est pas loin de penser que ces organes jouent peut-être un rôle important dans la production des lésions athéromateuses. Il y a donc grand intérêt à étudier soigneusement les capsules surrénales à l'autopsie des athéromateux. C'est dans ce sens que nous poursuivons nos recherches. »

Sur la pathogénie de l'athérome artériel et de l'hypertension. A propos d'une communication de M. Vaquez sur l'hypertension. *Société médicale des Hôpitaux*, 5 février 1904, p. 130.

Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome. *Société médicale des Hôpitaux*, 12 février 1904, p. 139.

Les capsules surrénales dans trois cas d'athérome artériel. *Société médicale des Hôpitaux*, 19 février 1904, p. 172.

Nous avons trouvé à l'autopsie de trois sujets des indices de suractivité des glandes surrénales en même temps que des lésions athéromateuses marquées de l'aorte. Les surrénales sont augmentées de volume. A l'examen histologique, la substance corticale présente les modifications suivantes : hyperplasie de la couche glomérulaire, hyperplasie nodulaire, transformation spongieuse de presque toutes, dans un cas de toutes les assises cellulaires de la substance corticale, surcharge pigmentaire de la couche réticulée. La substance médullaire est manifestement hyperplasiée.

Des faits confirmatifs ont été publiés par Kolisko, Manicatide et Jianu, Widal et Boidin, Parkes Weber.

Pathogénie de l'athérome artériel. *Congrès français de Médecine*, 7e session, 23 octobre 1904.

Action des surrénales en suractivité fonctionnelle qui déversent l'adrénaline en trop grande quantité dans le sang; d'où résultent un trouble fonctionnel, l'hypertension et des lésions organiques de la paroi vasculaire : l'athérome artériel.

Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome. *Société de Biologie*, 10 décembre 1904, p. 539.

Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1905, p. 319.

Nous avons étudié des lésions histologiques de l'athérome artériel à l'aide des méthodes spéciales pour la coloration du tissu élastique (orcéine d'Unna, fuschseline de Weigert).

Il faut envisager successivement :

a) L'athérome des moyennes artères de l'homme ;

b) L'athérome de l'aorte humaine ;

c) L'athérome expérimental.

a) L'athérome des moyennes artères humaines est caractérisé par le dédoublement par clivage de la lame élastique interne. Les lamelles élastiques sont en même temps profondément altérées. C'est entre ces lamelles séparées de la lame élastique interne, au milieu des mailles formées par les fibres élastiques dégénérées, que siègent les autres produits pathologiques : substance calcaire, substance amorphe ou fibrillaire, graisse, bouillie athéromateuse.

A envisager les lésions sous un certain angle, on peut dire qu'elles siègent au niveau de la tunique interne. En effet, la membrane limitante interne reste toujours reconnaissable et on est convenu d'appeler tunique interne tout ce qui siège en dedans de cette membrane. Or les lamelles élastiques détachées de la lame élastique interne et les tissus pathologiques qu'elles limitent sont situés en dedans de la lame élastique interne : tout cela appartient donc, dans un certain sens, à la tunique interne.

Mais on peut comprendre la topographie des altérations athéromateuses d'une façon différente. En effet, c'est au milieu de la lame élastique interne elle-même, clivée, séparée en lamelles, que se trouve la lésion ; le tissu pathologique est contenu dans des parties détachées de la membrane limitante interne, il est délimité par elles. On pourrait donc dire aussi justement que les produits athéromateux siègent dans une sorte d'annexe de la tunique moyenne, puisque la lame élastique interne appartient à la tunique moyenne.

Cette discussion montre ce qu'il y a d'artificiel dans la division des parois artérielles en tuniques. Cette division est commode pour les descriptions ; il faut donc la conserver, à condition de ne pas lui attribuer plus de valeur qu'elle n'en comporte en réalité.

Aussi conclurons-nous simplement que la lésion siège au milieu de la lame élastique interne dédoublée entre les lamelles élastiques séparées de cette lame par clivage.

b) Les lésions athéromateuses de l'aorte humaine siègent dans la partie

profonde de la tunique interne très épaissie, au niveau de la couche élastique et musculaire. Or on peut se demander aussi, à propos de l'aorte, si la lésion siège au niveau de la tunique interne, ou si elle n'est pas en réalité localisée dans une sorte d'annexe de la tunique moyenne, puisque les lamelles élastiques au milieu desquelles se trouvent les altérations athéromateuses naissent probablement des couches les plus internes de la tunique moyenne.

c) Dans l'athérome aortique expérimental du lapin on trouve parfois, mais non toujours, un épaississement considérable de la tunique interne par hyperplasie élastique et musculaire. Normalement l'endartère du lapin est si mince que l'endothélium semble reposer directement sur la dernière lame élastique. On note des lésions dégénératives du tissu hyperplasié. Il existe de plus des plaques calcaires dans la tunique moyenne ainsi que des lésions profondes des fibres élastiques et des cellules musculaires.

Chez l'homme la lésion touche principalement la partie interne du tissu élastique et musculaire, celle que l'on attribue à l'endartère si épaisse dans l'aorte humaine. Chez le lapin, dans l'athérome expérimental, la lésion est au contraire plus marquée dans les parties externes du tissu élastique et musculaire, dans celles que l'on attribue à la tunique moyenne. Mais ces différences sont, en réalité, secondaires ; elles dépendent des différences de structure qui existent entre l'aorte normale de l'homme et celle du lapin. Le fait primordial, c'est que, chez l'homme comme chez le lapin, les foyers de dégénérescence siègent dans le tissu élastique et musculaire des artères.

Conclusion. — Identité de l'athérome humain et de l'athérome expérimental.

L'artériosclérose. Anatomie pathologique et pathogénie. *La Presse médicale*, 17 novembre 1906, p. 743.

De l'athérome artériel. Discussion à l'occasion d'une communication de M. Loeper sur « les poisons alimentaires et l'athérome ». *Congrès français de Médecine*, 9e session, 1907, p. 59.

Athérome artériel et calcification. *Société de Biologie*, 29 juin 1907, p. 1189.

Pathogénie de l'artériosclérose. *Société de Biologie*, 19 octobre 1907, p. 343.

On considérait en général l'artériosclérose comme une endartérite chronique, lésion irritative, à évolution très lente, caractérisée surtout par l'épaississement de la tunique interne. Il faut en réalité établir une distinction entre les artérites chroniques qui relèvent de processus inflammatoires et les lésions artérioscléreuses. Celles-ci ne sont nullement inflammatoires, mais elles présentent à la fois un caractère hyperplasique et dégénératif. La paroi des artères malades est plus épaisse que normalement par suite de l'hyperplasie des

cellules musculaires et de la lame élastique interne. Cette dernière est dédoublée, par une sorte de clivage, en un certain nombre de lamelles secondaires; les lamelles restent indépendantes dans toute la circonférence du vaisseau ou se réunissent à nouveau après s'être séparées. Entre les lamelles se trouvent du tissu conjonctif en dégénérescence hyaline qui se colore en rouge brillant par le Van Gieson et des cellules musculaires à grand axe parallèle à la direction du vaisseau. La couche musculaire est le plus souvent épaissie; parfois cependant cette couche semble, au contraire, amincie et comme remplacée par les lames élastiques dédoublées. Les cellules musculaires sont fréquemment altérées : le noyau se colore mal, le protoplasma est creusé de vacuoles. Enfin il existe des lésions de dégénérescence graisseuse plus ou moins intenses. On constate, à l'aide de techniques spéciales (méthode de Fischer), la présence de graisse soit à l'état diffus, soit collectée en gouttelettes. Ces altérations siègent le plus souvent au niveau des lamelles élastiques dédoublées, mais on les observe aussi dans la couche musculaire ou dans la tunique interne. Il semble parfois que le tissu élastique lui-même soit remplacé par la graisse.

Les plus fines ramifications des artérioles viscérales sont parfois atteintes. Les cellules musculaires confondues se colorent en jaune brillant par le Van Gieson, elles sont plongées dans une substance réfringente. On trouve aussi de la graisse dans la paroi des artérioles. Cette graisse siège en dedans des cellules musculaires ou de la mince lame élastique interne; parfois, elle envahit les cellules musculaires ou la lumière du vaisseau qu'elle oblitère.

Il n'est pas jusqu'aux capillaires qui ne soient souvent altérés. Les capillaires des glomérules rénaux, par exemple, ont leur paroi épaissie par infiltration d'une substance qui se colore en jaune rosé par le Van Gieson ; ils sont souvent atteints de dégénérescence graisseuse. A un stade plus avancé, ces vaisseaux peuvent disparaître totalement, remplacé par du tissu ayant subi la transformation hyaline.

Comparons les lésions artérioscléreuses, ainsi comprises et nettement séparées de l'endartérite chronique, avec les altérations athéromateuses. L'analogie est évidente. Dans les deux cas, il existe des modifications hyperplasiques du tissu élastique avec dédoublement de la lame limitante interne. Dans l'athérome, les lésions dégénératives sont particulièrement intenses; elles aboutissent au ramollissement du tissu; on trouve, comme dans l'artériosclérose, de la dégénérescence graisseuse des éléments constitutifs de la paroi du vaisseau, mais on observe en plus d'autres processus dégénératifs et notamment l'infiltration calcaire qui donne aux lésions un aspect particulier. Le tissu pathologique est localisé entre les lamelles de la membrane élastique interne dédoublée; celle-ci est déplissée et rigide. Dans l'aorte, les altérations athéromateuses siègent dans la couche élastique et musculaire, couche développée à la limite des tuniques moyenne et interne par un processus hyperplasique. L'identité est

presque complète entre les lésions artérioscléreuses et l'athérome ; néanmoins, le processus dégénératif est plus intense dans cette dernière lésion ; de plus, celle-ci s'observe seulement au niveau des artères de calibre.

Conclusion. — L'athérome artériel est une modalité de l'artériosclérose.

*
* *

Dans l'athérome aortique, les lésions ne sont pas limitées aux foyers de ramollissement et aux plaques calcaires, mais il existe des altérations diffuses des cellules musculaires siégeant aussi bien dans les parties sous-jacentes aux foyers athéromateux que dans les régions plus éloignées ou même dans des aortes qui ne présentent que des foyers d'athérome peu nombreux et peu étendus.

Ces lésions des cellules musculaires constituent, avec les altérations que nous avons décrites au niveau du tissu élastique, les premiers stades de l'athérome.

Des lésions analogues des cellules musculaires s'observent dans l'athérome aortique expérimental du lapin déterminé par l'adrénaline.

Quand on examine des artères de moyen calibre atteintes d'athérome, on est frappé de ce fait que les foyers de ramollissement sont relativement beaucoup moins fréquents et moins étendus ; mais, par contre, on trouve plus souvent des plaques calcaires. Celles-ci, toutes proportions gardées, sont beaucoup plus étendues que dans l'aorte. Il n'est pas rare qu'elles entourent, par places, toute la circonférence du vaisseau et le transforment, sur une certaine longueur, en un tube rigide. A l'examen histologique, on ne constate pas de lésions à distance des cellules musculaires comparables à celles observées au niveau de l'aorte. Toutes les régions où les tissus élastique et musculaire sont altérés, subissent rapidement la calcification, en sorte que les cellules musculaires situées en dehors des plaques calcaires paraissent à peu près saines. Il n'est pas exceptionnel de voir la paroi artérielle constituée par une épaisse plaque calcaire tapissée en dehors par une mince couche musculaire normale. On a nettement l'impression qu'en pareil cas la calcification est un processus de défense ; elle envahit les régions altérées et empêche la paroi vasculaire de se laisser distendre ou de se rompre sous la pression du sang.

Ainsi qu'il résulte des faits que nous venons d'exposer, la calcification ne constitue pas la lésion primordiale de l'athérome artériel ; les cellules musculaires et le tissu élastique présentent des altérations dégénératives multiples, qui peuvent aboutir à la formation de foyers de bouillie athéromateuse.

Cependant une place à part revient à la calcification. Celle-ci est un processus de défense des artères. Les portions du vaisseau ayant subi des lésions dégénératives s'infiltrent de sels calcaires et se transforment en plaques rigides et résistantes qui ne se laissent ni rompre, ni distendre.

*
* *

L'hyperplasie élastique et musculaire, qui est le premier stade des lésions artérioscléreuses, constitue un processus d'adaptation et de défense de la paroi vasculaire. Quand la tension artérielle s'élève, et surtout quand il se produit des changements rapides et fréquents de pression, les tissus élastique et musculaire s'hyperplasient comme s'hypertrophie tout organe qui fonctionne beaucoup. Quand les lésions inflammatoires ou nécrotiques ont déterminé ou ont tendance à déterminer l'affaiblissement de la paroi de l'artère, les tissus élastique et musculaire s'hyperplasient pour maintenir l'intégrité anatomique et fonctionnelle du vaisseau.

Certains poisons sont particulièrement nocifs pour le système artériel; c'est ainsi que l'adrénaline sécrétée en trop grande abondance produit des lésions nécrotiques des cellules musculaires et du tissu élastique des artères : puis survient l'hyperplasie élastique et musculaire de défense, premier stade de l'artériosclérose.

Mais le tissu hyperplasié s'édifie dans des conditions particulières peu favorables, aussi ne tarde-t-il pas à présenter des indices de dégénérescence. Dans les grosses et les moyennes artères, les cellules musculaires et les fibres élastiques même subissent la dégénérescence graisseuse; puis surviennent d'autres transformations qui aboutissent au ramollissement des parties hyperplasiées et à leur transformation en bouillie athéromateuse.

Les parties altérées sont envahies par la calcification. Celle-ci survient soit primitivement, soit dans des foyers déjà ramollis. Elle constitue un nouveau moyen de défense de l'artère qui se laisserait distendre par le sang au niveau des parties dégénérées et ramollies, si les régions altérées dont la résistance est amoindrie n'étaient pas consolidées par l'infiltration de sels calcaires.

Dans les petites artères on trouve aussi les modifications hyperplasiques avec processus dégénératifs qui caractérisent l'artériosclérose. Dans les fines ramifications apparaît un nouveau procédé de défense tardive : l'oblitération du vaisseau par thrombose graisseuse.

*
* *

Le processus est identique dans l'athérome expérimental. Diverses substances toxiques, et surtout l'adrénaline, possèdent la propriété de déterminer des altérations nécrotiques des éléments élastiques et musculaires de la paroi artérielle.

Mais en même temps surviennent des processus défensifs. Ceux-ci ne sont pas absolument identiques chez l'homme et chez le lapin. Ils sont relativement imparfaits dans l'aorte du lapin, puisque ce vaisseau présente très fréquemment des dilatations anévrismales. L'hyperplasie des tissus élastiques et musculaires

est inconstante. Mais chez le lapin le véritable processus défensif consiste dans la calcification qui envahit toutes les parties nécrosées et dégénérées, les renforce et les transforme en plaques rigides et résistantes. L'hyperplasie se produit plus lentement, alors que la calcification est un processus d'urgence. Cette dernière envahit souvent des portions ayant déjà subi des dilatations anévrismales; elle les fixe en quelque sorte dans leur forme pour prévenir la rupture.

Les lésions athéromateuses et artérioscléreuses peuvent donc être envisagées, aussi bien chez l'homme que chez le lapin, comme la conséquence des moyens mis en œuvre pour assurer l'intégrité et les fonctions de la paroi des artères. Si les processus sont analogues, on comprend qu'ils ne soient pas absolument identiques dans des espèces aussi différentes que le sont l'homme et le lapin.

Pathogénie de la néphrite interstitielle des artérioscléreux (avec M. Alexandrescu). *Société de Biologie*, 2 juin 1906, p. 943.

Contribution à l'étude de l'artériosclérose du rein (avec M. Alexandrescu). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, janvier 1907, n° 1, p. 1.

Sur la présence de la graisse dans les artères des reins et du myocarde. *Société de Biologie*, 14 mars 1908, p. 422.

Après la description des lésions artérioscléreuses des artères, artérioles et capillaires (épaississement, hyperplasie, etc.) vient l'exposé des rapports qui existent entre la sclérose rénale et les altérations artérielles. Il peut y avoir des lésions artérioscléreuses des grosses et des moyennes artères du rein en absence de toute néphrite interstitielle. De plus, les altérations des grosses et des moyennes artères ne commandent pas l'évolution et la disposition des lésions scléreuses.

Par contre, il y a un rapport étroit entre le degré des lésions artérioscléreuses des artérioles et des capillaires glomérulaires et la sclérose du rein. Les lésions de dégénérescence graisseuse offrent une importance particulière à ce point de vue; très marquées quand la sclérose est intense, elles sont, au contraire, légères quand la sclérose est minime.

Les lésions des artérioles et des capillaires glomérulaires sont la cause directe de la sclérose atrophique. Le bouquet glomérulaire ou les artérioles qui le desservent sont devenus plus ou moins imperméables au sang. Par suite, le glomérule est fonctionnellement supprimé ainsi que le tube urinifère correspondant. Celui-ci s'atrophie, dégénère; l'épithélium perd ses caractères différenciés et devient cubique; puis il finit par disparaître. En fin de compte, le tube atrophié et dégénéré, ayant perdu toute aptitude fonctionnelle, est remplacé par du tissu scléreux. Le glomérule atrophié, atteint de dégénérescence hyaline, se distingue

quelque temps des parties voisines, puis finit par se confondre avec le tissu conjonctif fibreux.

Envisageant la pathogénie générale du tissu de sclérose, nous avons distingué deux grandes variétés de sclérose. Certaines scléroses sont causées par l'évolution spéciale d'éléments anatomiques surajoutés aux tissus existant antérieurement. Nous désignerons cette variété de sclérose sous le nom de sclérose additionnelle ou épyphosclérose (ἐπι ὕφης, en plus du tissu). L'évolution des lésions se fait souvent en deux phases; l'organe atteint d'épyphosclérose s'hypertrophie d'abord, puis, dans une deuxième période, survient l'atrophie quand le tissu néoformé tend à se rétracter.

Tout autre est la genèse de la deuxième variété de sclérose. Ici le tissu pathologique n'est pas surajouté aux éléments préexistants, mais il prend la place de certaines portions détruites de l'organe. Il s'est formé une véritable cicatrice à la place des éléments nobles disparus. Nous désignerons cette variété de sclérose sous le nom de sclérose de remplacement ou antyphosclérose (ἀντι ὕφης, à la place du tissu). L'organe sclérosé ne passe pas par une phase d'hypertrophie. L'atrophie est immédiate et primitive, causée par l'affaissement des parties de l'organe détruites, puis remplacées par du tissu de sclérose.

La néphrite interstitielle des artérioscléreux rentre manifestement dans la classe des antyphoscléroses.

Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales (avec M. Louis Bloch). *Académie des Sciences*, **10 juin 1907.**

On a objecté qu'à l'exception de quelques cas récents où l'augmentation de volume de la médullaire a été constatée, toutes les observations d'hyperplasie surrénale, tant chez les athéromateux que chez les sujets atteints de néphrite avec hypertension, n'ont trait qu'à l'hypertrophie de la couche corticale.

Les extraits de substance corticale entière de glandes surrénales de cheval, ceux pratiqués avec des adénomes, avec la partie superficielle et avec la partie profonde de la substance corticale déterminent, bien que ne contenant pas d'adrénaline, une élévation considérable de la pression artérielle quand on les injecte dans les veines de l'animal.

On est donc en droit de conclure qu'il existe dans la couche corticale des capsules surrénales des substances fortement hypertensives, qui, chimiquement, sont différentes de l'adrénaline. Il y a lieu de se demander si ces substances ne sont pas destinées à former ultérieurement l'adrénaline qui se trouve en si grande quantité dans la couche médullaire.

Hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline et toxine typhique. *Société de Biologie*, 12 octobre 1907, p. 285.

Les injections intraveineuses d'adrénaline déterminent l'hypertrophie cardiaque comme je l'ai signalé dès 1903. Parfois l'athérome manque et il y a cependant un gros cœur.

En injectant à des lupins des cultures stérilisées de bacilles typhiques sous la peau en même temps qu'on faisait des injections d'adrénaline dans les veines suivant la technique habituelle, nous avons obtenu une hypertrophie cardiaque énorme. A l'examen histologique, on trouvait des cellules musculaires hypertrophiées, comme chez les animaux qui n'avaient reçu que de l'adrénaline. Mais il existait en même temps des amas de cellules musculaires dégénérées. On voyait de plus de petits îlots de tissu scléreux.

Pathogénie de certains cas d'œdème aigu du poumon. *La Presse médicale*, 21 janvier 1905, n° 6, p. 41.

Sur le rôle des glandes surrénales. Discussion à propos d'une communication de M. Loederich. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1908, p. 48.

Œdème aigu du poumon expérimental par injection intraveineuse d'extraits de couche corticale de capsules surrénales (avec M. Louis Blocu). *Société médicale des Hôpitaux*, 10 juillet 1908, p. 55).

Il y a des rapports étroits entre l'hypertension artérielle, l'athérome et certains cas d'œdème aigu du poumon. Tous ces troubles sont liés à la suractivité fonctionnelle des glandes surrénules. L'œdème aigu est la conséquence de la pénétration brusque dans le sang d'une grande quantité d'adrénaline ou de substances analogues sécrétées par les surrénales. En effet, l'injection intraveineuse d'une forte dose d'adrénaline détermine chez les animaux une crise typique d'œdème aigu du poumon, comme l'ont montré Bouchard et Claude.

J'ai cherché à préciser le rôle des altérations rénales dans le déterminisme de l'accident pulmonaire. La ligature des deux uretères ou l'ablation des reins du lapin ne rend pas celui-ci plus sensible au poison. Mais il est démontré, par contre, que les lésions rénales retentissent sur les glandes surrénales en exagérant leur activité fonctionnelle. On comprend de cette façon que la néphrite puisse exister seule à l'origine de l'accident respiratoire aigu.

Depuis, l'hyperplasie de la couche corticale a été observée dans des cas d'œdème aigu pulmonaire terminés par la mort. Or, nous avons constaté que les extraits de couche corticale de glandes surrénales déterminent l'œdème aigu du poumon quand on les injecte à fortes doses dans les veines du lapin.

Néphrite chronique cause d'artériosclérose. *La Presse médicale*, 13 avril 1907, n° 30.

S'il est bien établi que l'artériosclérose détermine des lésions rénales, inversement les altérations des reins constituent une cause d'artériosclérose. Deux observations, que j'ai recueillies chez un homme de trente-cinq ans et un jeune garçon de seize ans et demi, sont tout à fait démonstratives.

Les petits signes de l'artériosclérose. *La Presse médicale*, 23 octobre 1907, p. 689.

J'ai groupé sous le nom de petits signes de l'artériosclérose une série de symptômes précoces qui ont la valeur d'indices propres à donner l'alarme. Ces manifestations sont en rapport avec des troubles légers et variables des circulations locales.

Troubles généraux. — Moindre aptitude au travail ; fatigue plus facile. Le visage exprime la lassitude. Intolérance pour l'alcool et le tabac.

Troubles vaso-moteurs. — Alternatives de pâleur et de rougeur. Face vultueuse ou pâleur inusitée. Sensation de froid.

Troubles nerveux. — Diminution de l'activité cérébrale; dyslexie. Modifications du caractère. Céphalalgie. Sensations anormales dans les membres et parésie. Névralgies et douleurs. Vertiges. Troubles du sommeil. Neurasthénie. Névrose traumatique.

Troubles de l'ouïe.

Troubles oculaires. — Troubles permanents ou passagers de la vision.

Troubles respiratoires. — Légère dyspnée d'efforts.

Epistaxis.

Œdème.

Troubles cardiaques.

Hypertension artérielle. — Si l'absence d'hypertension ne permet pas d'écarter définitivement le diagnostic d'artériosclérose, sa présence constitue néanmoins un signe de très grande valeur.

Symptômes rénaux.

De l'angine de poitrine. *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, p. 564.

Étude clinique de l'angine de poitrine. La distinction classique entre l'angina major et l'angina minor est trop absolue. Certes, l'accès d'angine grave est parfois tout à fait caractéristique. Certes aussi, l'accès d'angine bénigne, quand il survient chez une hystérique avec tout le cortège des phénomènes accessoires et avec sa bruyante évolution, ne laisse non plus guère place au doute.

Mais à côté de ces faits, que de cas intermédiaires! Il n'est pas rare, en clinique, que les phénomènes ne se présentent pas avec cette pureté. Il serait imprudent de considérer les accès comme bénins, parce qu'ils semblent se produire spontanément ou parce que la symptomatologie n'est pas calquée sur le schéma classique. Une prudente réserve s'impose dans la plupart des cas.

L'angine est la douleur de l'aorte malade. Mais pour que ce syndrome apparaisse, il faut que les lésions siègent dans la première partie de l'aorte ascendante, près de l'origine de cette artère. L'aorte malade, indolore dans les conditions habituelles, devient douloureuse sous l'influence des agents qui élèvent la pression. A ce moment un travail plus grand est demandé à l'artère dont l'élasticité est mise en jeu d'une façon plus marquée. C'est à ce moment aussi que la sensibilité douloureuse spéciale de l'aorte malade est éveillée.

Syndrome surréno-vasculaire. Discussion à propos d'une communication de M. Loederich. *Société médicale des Hôpitaux*, 3 juillet 1908, p. 48.

Symphyse cardiaque, syndrome surréno-vasuclaire, anévrisme du cœur (avec M. Paillard. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 janvier 1909, p. 148.

Le syndrome surréno-vasculaire. *Paris médical*, 23 février 1911, p. 287; *Journal médical français*, 15 décembre 1903, p. 510.

J'ai isolé en 1908, sous le nom de syndrome surréno-vasculaire, un syndrome anatomo-clinique constitué essentiellement par l'hyperplasie surrénale, l'artériosclérose et l'hypertrophie cardiaque.

L'hypertrophie surrénale représente le centre autour duquel se groupent l'artériosclérose et l'hypertrophie cardiaque. Les liens qui unissent ces trois termes sont d'ailleurs plus étroits. Non seulement l'hyperplasie des glandes surrénales cause l'artériosclérose et l'hypertrophie du cœur; mais ces dernières peuvent déterminer l'hypertrophie des surrénales. Les rapports de cause à effet sont réversibles. Il est probable qu'une fois le syndrome constitué ses différents éléments continuent à agir les uns sur les autres.

L'hyperplasie surrénale tient sous sa dépendance trois autres manifestations qui se rattachent par suite au syndrome surréno-vasculaire; ce sont : l'hypertension artérielle, l'œdème aigu du poumon et la glycosurie.

Contribution à l'étude des réactions vasculaires. L'épreuve de la glace (avec M. H. Paillard). *Société de Biologie*, 20 février 1909, p. 313; *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1909, p. 193.

Recherche sur les modifications simultanées du pouls et de la pression artérielle sous l'influence d'un morceau de glace appliqué au pli du coude du même côté.

Chez les individus normaux la pression reste fixe alors que le pouls varie. Au contraire, chez les artérioscléreux et surtout chez les aortiques, le pouls varie peu, tandis que la pression subit des modifications marquées.

Pression systolique et diastolique. Coefficients cardio-artériels. *Société médicale des Hôpitaux*, 28 février 1908, p. 308.

Séméiologie sphygmomanométrique. Coefficients cardio-artériels. *Paris médical*, 5 juillet 1913, p. 131.

Le premier en France en 1908, j'ai montré l'intérêt que présente la détermination des deux pressions artérielles, la maxima et la minima. Depuis, les faits que j'avais dès l'abord mis en lumière ont été confirmés par divers observateurs.

Nous avons étudié les indications cliniques que fournit l'appréciation de la pression minima, de la pression différentielle, du rapport de la pression maxima à la minima, du travail du ventricule gauche déterminé à l'aide de notre formule. Nous avons situé à leur place dans la séméiologie cardio-vasculaire les renseignements que l'on obtient par cette méthode et nous leur avons attribué leur véritable valeur.

Traité de l'artériosclérose. Un volume chez J.-B. Baillière et fils, novembre 1908.

Monographie où l'on trouve une étude complète de cette affection et une discussion approfondie de toutes les questions qui s'y rapportent. Cet ouvrage a été couronné par l'Académie de Médecine (prix Pierre Guzman); l'ensemble des recherches de l'auteur sur l'artériosclérose a été couronné par l'Académie des Sciences (prix Montyon).

La première édition est depuis longtemps épuisée.

CHAPITRE III

RECHERCHES CARDIOLOGIQUES

La cardiologie est une des parties de la médecine qui s'est le plus modifiée dans ces dernières années, grâce à l'intime collaboration de la physiologie et de la clinique. Les recherches que je poursuis depuis des années ont contribué pour une large part à l'évolution de la pathologie cardiaque.

Auscultation du pouls veineux.

L'auscultation du pouls veineux (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 14 février 1913, p. 401; *Académie de Médecine*, 22 juin 1915, p. 721; *La Presse médicale*, 22 juillet 1915, p. 262.

L'auscultation du pouls veineux. *Bulletin médical*, 28 avril 1920, p. 391.

L'examen du pouls veineux ne pouvait se faire jusqu'à présent qu'à l'aide de la méthode graphique. La simple inspection du cou fournit bien quelques renseignements : distension plus ou moins grande des veines jugulaires, présence de mouvements de retrait de ces mêmes veines, notions qui, somme toute, sont assez vagues. Mais pour obtenir quelques précisions, il fallait prendre des tracés.

Malheureusement la méthode graphique nécessite une instrumentation que l'on n'a pas toujours à sa portée. Il était donc intéressant de trouver un mode d'examen plus facile à mettre en œuvre dans toutes les circonstances.

C'est dans ce but que nous avons pensé à ausculter les veines jugulaires et nous avons trouvé ainsi un nouveau procédé d'investigation qui, sans fournir des renseignements aussi exacts et aussi certains que les tracés, donne cependant des notions que l'on n'obtient pas à l'aide des autres procédés d'investigation clinique : l'auscultation des veines jugulaires permet de se rendre compte de la succession des différentes phases de la contraction du cœur.

Cette auscultation est délicate et doit être pratiquée suivant une technique que nous avons indiquée d'une façon précise.

En se conformant à notre technique, l'auscultation jugulaire permet de perce-

voir le moment de la contraction auriculaire, celui de la systole des ventricules et enfin à peu près le début de la diastole; elle fait entendre en quelque sorte les accidents a, c et le sommet de v des tracés jugulaires.

C'est ainsi que l'on peut diagnostiquer la bradycardie totale, la bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire, les extrasystoles, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

J. de Meyer et V. Gallemaerts, dans des recherches poursuivies à l'Institut Solvay de Bruxelles et malheureusement interrompues par la guerre, ont démontré, d'une façon élégante, que telle est bien la signification des bruits perçus à l'auscultation du pouls veineux. Ces auteurs ont enregistré photographiquement, suivant la technique d'Einthoven, les bruits recueillis par un phonendoscope placé entre les deux chefs du sterno-mastoïdien en même temps qu'ils prenaient les tracés du pouls carotidien et du pouls veineux. Ils ont vu s'inscrire ainsi trois bruits correspondant aux trois soulèvements du tracé veineux.

Épreuve du nitrite d'amyle.

L'épreuve du nitrite d'amyle (avec M. Henri Goolewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1913, p. 212.

Les épreuves de l'atropine et du nitrite d'amyle dans les bradycardies (avec M. F. Belloir). *Paris médical*, 4 août 1917, p. 93.

Dehio a mis à profit la propriété que possède l'atropine de suspendre passagèrement l'action cardio-inhibitrice des pneumogastriques pour préciser à l'aide de l'épreuve de l'atropine la physiologie pathologique des bradycardies. On obtient ainsi des indications cliniques de grande importance.

Constatant que les inhalations de nitrite d'amyle exercent une action analogue sur le cœur, nous avons institué l'épreuve du nitrite d'amyle. Celle-ci présente des avantages nets sur celle de l'atropine. L'épreuve du nitrite d'amyle est plus rapide, plus constante, plus énergique; elle est donc préférable et son introduction dans la clinique représente un progrès notable.

* * *

Nous avons déterminé de plus la valeur séméiologique de ces épreuves. On admettait qu'une épreuve positive, c'est-à-dire déterminant l'accélération du pouls, signifie que la bradycardie est due à l'excitation du pneumogastrique. En réalité, la signification d'une épreuve positive est toute différente; elle indique seulement que le vague a conservé son action tonique normale sur le myocarde. En effet, l'atropine et le nitrite d'amyle agissent sur le cœur normal.

Cette notion est très importante. Cependant, les bradycardies dans lesquelles le résultat des épreuves est nettement positif sont, en règle générale, des brady-

cardies totales déterminées par l'excitation du vague et très exceptionnellement des bradycardies par dissociation auriculo-ventriculaire reconnaissant la même cause. Il est possible enfin que l'action tonique du vague soit conservée même dans des cas où la bradycardie est le résultat d'un trouble myocardique, par exemple d'un trouble toxique (digitale). En pareil cas, l'épreuve se montrerait positive bien que la bradycardie soit d'origine myocardique.

Les bradycardies dans lesquelles les épreuves sont négatives, c'est-à-dire ne déterminent pas d'accélération du pouls, sont d'origine myocardique. Ce sont, en règle générale, des bradycardies par dissociation auriculo-ventriculaire par interruption du faisceau de His, exceptionnellement des bradycardies par bloc sino-auriculaire. Ce sont aussi des bradycardies toxiques, myocardiques, survenant par exemple sous l'influence de la digitale. La localisation musculaire est alors impossible à préciser.

Dans les cas de bradycardie avec dissociation auriculo-ventriculaire complète, les épreuves déterminent souvent une légère accélération des ventricules, indiquant la persistance de connexions du pneumogastrique avec les ventricules. Peut-être pourrait-on redouter en pareil cas des crises de ralentissement extrême des ventricules par excitation du vague. Ces crises ne seraient plus à craindre quand toute connexion, aussi bien nerveuse que musculaire, est interrompue et que les ventricules se contractent d'une façon invariable au rythme idio-ventriculaire. Dans ce dernier cas, les épreuves sont absolument négatives.

Il convient de remarquer que les épreuves de l'atropine et du nitrite d'amyle fournissent des renseignements intéressants, mais non absolus, et qui n'excluent pas toute discussion. Il est donc nécessaire d'avoir recours en même temps aux autres moyens d'investigation.

Asystolie surrénale.

L'insuffisance fonctionnelle du cœur hypertrophié. Son origine surrénale. L'asystolie surrénale (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 3 avril 1914, p. 635.

L'asystolie surrénale. *Paris médical*, 1er juillet 1916, p. 7.

Sous le nom d'asystolie d'origine surrénale ou « asystolie surrénale », nous avons décrit une variété d'insuffisance fonctionnelle du cœur hypertrophié résultant de l'insuffisance relative des glandes surrénales.

Il s'agit de malades qui ont succombé brusquement après avoir présenté des manifestations d'insuffisance cardiaque en même temps que les divers modes d'exploration montraient que le cœur était très volumineux. A l'autopsie, le myocarde est très hypertrophié, avec les apparences d'un muscle puissant et non l'aspect flasque d'un muscle qui a cédé; les lésions constatées à ce niveau n'expliquent pas la défaillance du cœur.

C'est qu'en effet la cause des accidents ne réside pas dans le cœur lui-même, mais dans les glandes surrénales, organes dont la sécrétion est indispensable à la contraction cardiaque. Celles-ci exercent une action myotonique sur le système musculaire cardio-artériel. Par suite, l'hypertrophie cardiaque doit s'accompagner d'hyperplasie des surrénales, ces glandes étant obligées de sécréter avec plus d'activité pour maintenir les contractions d'un muscle plus volumineux et plus puissant. Wiesel a observé, en effet, l'hyperplasie surrénale dans les cas d'hypertrophie cardiaque, et les recherches de cet auteur ont été confirmées par Vaquez et Aubertin, Josué et Paillard. Il se produit, en pareil cas, une sorte d'adaptation physiologique de ces glandes à l'hypertrophie du myocarde ; il existe une espèce de parallélisme évolutif nécessaire entre l'hypertrophie cardiaque et l'hyperplasie surrénale.

Il était donc intéressant d'établir le rapport du poids des capsules surrénales à celui du cœur. C'est ce que nous avons fait dans 24 autopsies de malades divers, la plupart cardiaques. Nous avons constaté ainsi que le poids du cœur est en moyenne trente fois celui des deux surrénales réunies. Les chiffres extrêmes ont été 1/15 et 1/50,4. Les surrénales sont volumineuses quand le cœur est hypertrophié. Par exemple, pour un cœur de 450 gr., nous trouvons deux capsules, qui pèsent ensemble 15 gr.; pour un cœur de 710 gr., les deux capsules ont un poids total de 28 gr.

Dans les cas d'asystolie surrénale, au contraire, le cœur est très gros et les glandes sont petites. Dans une première observation, le cœur pèse 785 gr. et les capsules 8 gr. seulement. L'indice surréno-cardiaque est de 1/98, le cœur ayant 98 fois le poids des deux surrénales réunies. L'écart est encore plus marqué chez un deuxième malade ; cœur de 730 gr. et capsules de 7 gr., l'indice est de 1/104. Dans un troisième cas, le cœur pèse 510 gr. et les capsules 9 gr. 2, l'indice est de 1/55. Dans une quatrième observation, le cœur est de 515 gr., les glandes surrénales pèsent 7 gr , l'indice est de 1/73. Le cœur manquait donc, dans ces cas, de l'excitant physiologique de la contraction que lui fournissent les glandes surrénales. L'écart est d'ailleurs encore plus grand que ne semblent l'indiquer l'aspect macroscopique et le poids des glandes. En effet, une glande, même du poids normal, peut présenter des lésions qui restreignent son activité physiologique. Nous avons constaté dans les capsules de la première observation, qui pesaient 8 gr., des lésions scléreuses étendues, et dans celles de la deuxième observation, qui pesaient 7 gr., des altérations diverses avec une diminution considérable de la substance médullaire.

Il résulte de ces recherches que l'insuffisance cardiaque de nos malades était le résultat non pas des lésions du myocarde, mais de l'insuffisance relative des capsules surrénales qui, petites et certaines d'entre elles profondément lésées, étaient incapables de fournir l'excitant nécessaire pour les contractions du muscle cardiaque hypertrophié. C'est pourquoi nous avons proposé de désigner ces cas sous le nom d'asystolie d'origine surrénale ou asystolie surrénale.

Si nous envisageons les manifestations cliniques de l'asystolie surrénale, nous trouvons en première ligne une hypertrophie considérable du cœur, facile à constater par les divers modes d'exploration. Le cœur gauche, et principalement le ventricule, est surtout hypertrophié : cependant le cœur droit est le plus souvent également augmenté de volume, on le trouve hypertrophié et dilaté. L'hypertrophie cardiaque représente un élément essentiel du syndrome, quelle que soit d'ailleurs la cause de l'augmentation de volume du muscle cardiaque : lésions valvulaires, cœur rénal.

La pression artérielle est basse, aussi bien la pression maxima que la minima. Cet abaissement semble paradoxal si l'on considère la grande hypertrophie du cœur.

Signalons encore la ligne blanche surrénale de Sergent.

Les malades présentent souvent des troubles marqués du rythme. C'est ainsi que nous avons trouvé dans la plupart des cas, mais non toujours, de l'arythmie complète avec fibrillation auriculaire.

On observe en même temps des troubles liés à l'insuffisance cardiaque : dyspnée, congestion pulmonaire et hépatique, œdèmes. Cependant l'asthénie du cœur droit avec stase veineuse n'occupe pas en général la première place, les troubles du rythme et la dyspnée dominent dans la plupart des cas.

La digitaline n'a que peu de prise sur cette variété d'insuffisance cardiaque. Par contre, l'adrénaline et surtout les extraits surrénaux ont une action manifeste. Le traitement opothérapique se montrera surtout efficace dans les cas où le diagnostic a été porté dès le début des accidents, comme dans des observations que nous rapportons.

Les quatre malades qui nous ont servi à isoler cette entité morbide ont tous succombé. Ils sont morts de la même façon. La terminaison a été brusque sans agonie.

Mais depuis ces premières observations nous avons pu dépister des cas moins graves, notre attention étant attirée sur cet ordre de faits. Il est certain aussi que l'opothérapie surrénale mise en œuvre d'une façon suffisamment précoce nous a permis d'éviter ou de retarder la terminaison fatale.

Les localisations cardiaques.

Les localisations cardiaques. *Rapport au XVIIe Congrès international de médecine*, Londres, août 1913.

La séméiologie cardiaque actuelle. Les localisations cardiaques. Actualités médicales, décembre 1913, chez Baillière.

Rapporteur au Congrès international de Londres de 1913, pour la section d'anatomie, d'embryologie et de pathologie générale, j'ai choisi comme sujet les localisations cardiaques.

J'ai montré dans ce travail l'évolution des conceptions actuelles de la pathologie cardiaque. La notion des « localisations cardiaques » est une acquisition récente.

Ce qui importe, en effet, c'est moins l'extension plus ou moins grande des lésions que l'atteinte de telle ou telle région du muscle cardiaque. On peut établir une comparaison à ce point de vue entre le myocarde et le système nerveux. La destruction d'une zone limitée des centres nerveux déterminera toujours une symptomatologie identique, alors que des altérations même plus étendues d'autres régions ne s'accompagneront que de peu de troubles ou ne se traduiront parfois par aucune manifestation.

Il se produit actuellement pour le cœur une évolution comparable à celle qui s'est accomplie pour le système nerveux. Au siècle dernier, Broca, Bouillaud, Charcot et son école ont déterminé les localisations du cortex. Ils se sont servis de la méthode anatomo-clinique. Les cliniciens observaient minutieusement les symptômes sur le vivant, et quand le malade venait à succomber, ils repéraient à l'autopsie les régions lésées. C'est ainsi que furent établies les localisations cérébrales par l'aide réciproque de la clinique et de l'anatomie pathologique.

Tout autre a été la méthode suivie pour le cœur. Ce ne sont pas les cliniciens qui ont montré le chemin à suivre; mais ce sont les physiologistes qui ont ouvert la voie; ils ont indiqué aux pathologistes les troubles morbides à analyser et les lésions à rechercher et les médecins ont confirmé les données fournies par la physiologie.

Les physiologistes ont montré qu'on détermine tel trouble du rythme en détruisant ou en excitant telle région du cœur chez les animaux. Les médecins ont trouvé à leur tour des lésions des parties identiques du cœur chez des sujets qui avaient présenté des symptômes analogues à ceux provoqués expérimentalement chez l'animal. C'est à l'étroite collaboration des physiologistes et des pathologistes que nous sommes redevables de la plupart des progrès accomplis en pathologie cardiaque pendant ces dernières années.

Nous avons exposé ensuite la physiologie du muscle cardiaque. Puis nous nous sommes attaché à l'étude des localisations proprement dites en montrant les troubles physiologiques que déterminent les modifications des différentes régions du cœur et en mettant en lumière les manifestations cliniques et les données fournies par les différents modes d'exploration. L'observation clinique et la mise en œuvre des techniques spéciales (tracés, auscultation jugulaire, électrocardiographie, épreuves, etc...) permettent souvent une localisation précise des lésions ou des troubles fonctionnels du myocarde.

Notions préliminaires sur la pathologie cardiaque (leçon). *Progrès médical*, 2 mars 1912, p. 107.

Les notions nouvelles sur le pouls veineux. *La Presse médicale*, 24 juillet 1912, p. 621.

Les orientations nouvelles de la cardiologie. *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, t. XC, 10 juillet 1919, 13e cahier, art. 26098, p. 481.

Mise au point de la question. Nous avons montré de plus comment s'établit la liaison entre les notions anciennes sur le pouls veineux et les acquisitions nouvelles.

Sur un procédé de repérage des tracés. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 décembre 1911, p. 693.

Procédé à la fois simple et précis beaucoup plus pratique que celui qui était employé antérieurement.

Des crises épileptiformes et syncopales dans le pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 juillet 1911, p. 135.

Remarques sur le rythme auriculaire dans les cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 31 juillet 1911, p. 139.

Sur l'action des nerfs du faisceau de His émanant du pneumogastrique. *Société médicale des Hôpitaux*, 17 janvier 1913, p. 127.

Un cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète; influence des exercices musculaires (avec M. H. Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 2 mai 1913, p. 887.

Il était admis que le pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire évolue en deux phases : une première phase pendant laquelle la dissociation est incomplète et où surviennent des accès de ralentissement ventriculaire occasionnant des crises nerveuses; une deuxième phase où il n'y a plus d'accidents nerveux; la dissociation est alors complète et le pouls se maintient aux environs de 30 à la minute.

En réalité les accidents nerveux par ralentissement ventriculaire ou même la mort subite par arrêt des ventricules sont loin d'être exceptionnels dans les cas de dissociation complète, comme je l'ai observé dans trois cas (*loco citato* et *in* localisations cardiaques).

* * *

Fait curieux, j'ai constaté dans des cas personnels et en repérant les tracés provenant de différents auteurs, que le rythme auriculaire est ralenti dans les cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire.

* * *

J'ai attiré l'attention sur l'importance pathologique des rameaux du pneumogastrique qui suivent la voie du faisceau de His, rameaux dont Léon Frédéricq a démontré l'existence par ses expériences de physiologie.

Ces nerfs exercent une action inhibitrice sur les ventricules.

Les lésions de la région du faisceau de His peuvent détruire la totalité de celui-ci avec les nerfs qui le traversent.

Mais dans d'autres cas, les altérations portent plus ou moins sur l'un ou l'autre de ces éléments, créant une dissociation auriculo-ventriculaire plus ou moins complète, et supprimant plus ou moins l'action inhibitrice des pneumogastriques.

Dans les cas de blocage complet avec crises de ralentissement que j'ai signalés, le faisceau musculaire de transmission est détruit tandis que les branches inhibitrices du pneumogastrique qui traversent le faisceau de His sont plus ou moins conservées (*loco citato* et in localisations cardiaques; voir aussi épreuves de l'atropine et du nitrite d'amyle).

*
* *

Nous avons observé un cas de pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire complète, dans lequel les exercices physiques et l'excitation du grand sympathique qui en résulte déterminaient un rétablissement passager de la conductibilité du faisceau de His.

Voici les conclusions de ce travail :

Nos recherches montrent qu'il faut tenir compte de l'influence du grand sympathique dans les cas de dissociation auriculo-ventriculaire. Elle est ici encore inverse de celle du pneumogastrique.

L'excitation de ce dernier nerf augmente la dissociation, ou peut même la créer d'emblée, elle exerce une action inhibitrice sur la conductibilité du faisceau de His. Au contraire l'excitation du grand sympathique favorise les fonctions conductrices de ce faisceau et peut même les rétablir quand elles sont suspendues par des lésions matérielles, à condition, bien entendu, que ces altérations ne dépassent pas un certain degré.

Rétrécissement mitral; tachyarythmie auriculaire et ventriculaire avec dissociation auriculo-ventriculaire; action de la digitale (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 29 décembre 1911, p. 681.

Premier cas de cette variété d'arythmie dont un certain nombre d'observations ont été publiées depuis.

Nous avons mis en lumière l'action curieuse de la digitaline; celle-ci ralentit d'abord les ventricules, le rythme auriculaire s'accélérant même; puis les oreillettes se ralentissent à leur tour, mais en même temps apparaît de la fibrillation auriculaire.

Rétrécissement mitral avec crises de tachycardie paroxystique (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 8 mars 1912, p. 285.

Maladie mitrale; tachycardie paroxystique; bradycardie intercalaire (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 22 mars 1912, p. 352.

Le premier de ces malades a présenté successivement des crises de tachycardie paroxystique avec fibrillation des oreillettes et des crises de tachycardie paroxystique à point de départ auriculaire. Dans l'intervalle des crises, le cœur était au contraire ralenti.

Dans la deuxième observation, il s'agissait d'un cas de tachycardie paroxystique d'origine auriculaire, mais le malade présentait une accélération extrême de la respiration : on comptait 75 à 78 respirations à la minute. Il y avait tachycardie paroxystique avec tachypnée.

Or la dyspnée précoce ne fait pas partie du tableau de la tachycardie paroxystique telle qu'elle est décrite par M. Bouveret. La dyspnée s'observerait, il est vrai, dans certains accès prolongés, mais elle surviendrait tardivement et serait sous la dépendance de l'insuffisance cardiaque.

Rétrécissement mitral. Présence d'un souffle présystolique malgré l'arythmie complète (avec M. G. Barbier). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 mars 1922, p. 516. Présentation de malade faite à la séance du 17 mars 1922.

Malade atteint de rétrécissement mitral présentant un souffle présystolique, bien qu'il fût en arythmie complète. Il est impossible d'admettre pour ce souffle le mécanisme généralement admis. D'après l'opinion classique, le souffle présystolique est dû à la contraction auriculaire chassant le sang avec force à travers l'orifice mitral sténosé. Or dans notre cas, les oreillettes sont en état de fibrillation, donc privées de toute contraction efficace.

Crises extrasystoliques provoquées par les exercices physiques chez un soldat présentant des lésions multiples des nerfs craniens (avec M. Jean Heitz). *Archives des Maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, septembre 1915, p. 281.

Les crises extrasystoliques présentées par ce blessé paraissent être sous la dépendance de l'excitabilité exagérée des pneumogastriques. En effet, le nitrite d'amyle coupe la crise; l'atropine la réduit; or, ces deux agents suspendent l'action de la dixième paire. Par contre, la compression oculaire qui accroît l'action des pneumogastriques allonge la crise.

De plus, c'est le pneumogastrique gauche (côté de la blessure) qui est surtout en cause. Des travaux récents ont montré, en effet, que le vague gauche agit

surtout sur le nœud supraventriculaire de Tawara et le droit sur le nœud du sinus. Or, les extrasystoles présentées par le blessé ont à peu près exclusivement pour point de départ le nœud de Tawara et la partie supérieure des ventricules.

Arythmie complète avec fibrillation auriculaire; action de la digitale (avec M. Paul Chevallier). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 mai 1912, p. 662.

Etude d'un certain nombre de cas d'arythmie complète avec fibrillation auriculaire. Nous avons proposé de désigner ce trouble du rythme sous le nom d'*arythmie complète* aujourd'hui admis de tous et plus exact que celui d'arythmie perpétuelle, employé autrefois.

En effet, l'arythmie complète peut être passagère.

Sous l'influence de la digitale, les ventricules se ralentissent sans modification de la fibrillation auriculaire. Cependant, chez un malade sur cinq, nous avons vu disparaître l'arythmie complète par la digitale.

Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire. Allodromie par destruction de la branche terminale gauche du faisceau de His. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 mai 1919, p. 408.

L'électrocardiographie met en lumière le trajet anormal de la contraction cardiaque (allodromie) caractéristique de la destruction de la branche gauche du faisceau auriculo-ventriculaire.

Il est probable qu'un processus ulcératif a déterminé dans ce cas, après la naissance, un élargissement de la communication interventriculaire en rongeant son bord supérieur. Du même coup, la branche terminale gauche de la grande commissure cardiaque a été sectionnée.

Bigéminie cardiaque avec dissociation auriculo-ventriculaire d'origine digitalique (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 27, décembre 1912, p. 887.

Contribution à l'étude du ralentissement digitalique du pouls (avec M. F. Belloir). *Société de Biologie*, 7 juin 1913, p. 1218.

Pression artérielle et digitaline (avec M. Henri Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1912, p. 480.

Les faits semblaient établir que la digitale et les médicaments du même groupe ne déterminent, chez l'homme, un blocage plus ou moins complet du cœur que dans les cas où le faisceau de His est déjà lésé. Il n'en est rien, puisque notre malade a présenté une dissociation complète après l'administration de digitaline, alors que des tracés antérieurs avaient montré l'intégrité du faisceau de His. Il existe une observation analogue de Davenport Windle.

*
* *

Chez les sujets présentant de la bradycardie digitalique, nous avons trouvé les épreuves du nitrite d'amyle et de l'atropine tantôt négatives, tantôt positives. Nous avions conclu que ce médicament agit tantôt sur le vague, tantôt sur le myocarde. Nous pensons actuellement que l'action de la digitale porte sur le myocarde, avec conservation ou non de l'influence du pneumogastrique.

*
* *

Nous avons démontré que la digitaline, aux doses thérapeutiques même fortes et prolongées, ne détermine aucune modification de la pression artérielle.

Cependant, il semble qu'il faille ajouter un correctif à cette formule pour les malades dont le cœur est insuffisant. Chez les asystoliques, la digitale paraît souvent relever la pression en rendant au muscle cardiaque son énergie défaillante. Le retour à la pression antérieure est, en pareil cas, la conséquence directe de l'amélioration de l'état asystolique.

Autre conséquence pratique : il ne faut pas se laisser arrêter dans l'usage de la digitaline par la crainte de l'hypertension artérielle.

Les ressources thérapeutiques de la digitale dans les cardiopathies. *Paris médical*, n° 27, 1920, p. 17.

Les doses de digitaline. *Journal médical français*, n° 4, 1921, p. 158.

Nous avons montré dans ces travaux que l'on redoute, en général, d'une façon exagérée les accidents d'intoxication et d'accumulation de ce médicament. Nous envisageons successivement les faibles doses, les fortes doses et les doses héroïques. Ces dernières sont réservées aux cas d'une extrême gravité. « A-t-on le droit de rester inactif en pareil cas et de se contenter de prescrire de faibles doses de digitaline sous le prétexte que l'on redoute les accidents toxiques? Agir ainsi, c'est priver les malades de leurs chances de guérison. Le même médecin, qui n'ose pas donner la digitaline à doses suffisantes, n'hésiterait sans doute pas, dans d'autres circonstances, à conseiller une opération chirurgicale plus périlleuse certainement que le traitement intensif par la digitaline et dont les résultats seraient, à coup sûr, moins certains et moins brillants. »

La myocardite rhumatismale. *La Clinique*, 18 avril 1913, p. 442.

L'attention ne s'était guère portée, avant notre travail, sur la myocardite rhumatismale. Les altérations du myocarde ont pourtant une influence prépondérante sur l'évolution et sur le pronostic des cardiopathies rhumatismales.

Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales. *Paris médical*, 1er novembre 1913, p. 506.

Les poussées rhumatismales dans les cardiopathies chroniques (en collaboration avec MM. M. Parturier et A. Berrut). *La Presse médicale*, 28 mars 1918, p. 161.

Tous les accidents cardiaques qui relèvent de l'infection rhumatismale, qu'ils s'accompagnent ou non de manifestations articulaires, sont justiciables de la médication antirhumatismale.

C'est ainsi que le rhumatisme peut toucher le cœur d'*emblée sans localisations articulaires*.

Les formes frustes et larvées du rhumatisme cardiaque. *La Médecine*, mars 1921.

Au cours des cardiopathies rhumatismales chroniques, on peut voir survenir des *poussées rhumatismales*, qui affectent des aspects cliniques variés; nouvelle crise rhumatismale complète, crise avec apparition tardive des manifestations articulaires, rhumatisme musculaire, poussée ayant les apparences de la grippe ou de l'embarras gastrique ou d'une bronchite, crises d'arythmie extrasystolique, de tachycardie paroxystique ou de fibrillation auriculaire, crises d'asystolie qui présentent cette particularité de s'accompagner de fièvre et qui ne sont, en réalité, que des poussées rhumatismales portant sur le myocarde de sujets déjà atteints d'affections cardiaques. J'ai donné à cette dernière variété de poussées rhumatismales le nom d'*asystolie rhumatismale* ou d'*asystolie fébrile*.

Dans tous ces cas, il faudra mettre en œuvre le traitement par le salicylate de soude ou les succédanés de ce médicament. Le traitement sera énergique et prolongé.

Dans certaines formes s'accompagnant d'insuffisance cardiaque comme dans l'asystolie fébrile, il faut associer le traitement par la digitale à celui par le salicylate de soude.

Dans d'autres cas, quand l'insuffisance cardiaque reste au second plan, on commencera par administrer le salicylate de soude. Si, après quelques jours de ce traitement, l'asthénie cardiaque persiste, il y aura lieu de donner en même temps de la digitale à doses suffisantes et suffisamment prolongées.

Myocardites chroniques (avec M. H. Paillard). *Paris médical*, 18 avril 1914, p. 496.

Les notions sur les myocardites doivent être passées au crible d'une critique sévère. On a souvent établi une confusion regrettable entre la myocardite et l'hypertrophie cardiaque.

Distinction entre la *sclérose de remplacement* ou *antyphosclérose* et la *sclérose*

additionnelle ou *épyphosclérose* (Josué). Scléroses mixtes où les deux variétés sont combinées.

Nous avons classé la symptomatologie en trois groupes : 1° Manifestations résultant des modifications de l'énergie fonctionnelle du cœur; 2° Modifications de volume; 3° Modifications de rythme.

Maladies de l'appareil circulatoire (avec M. H. Paillard). *Précis de pathologie interne*, collection Gilbert Fournier, 30 mai 1914.

On trouve exposées dans ce traité à la fois les notions depuis longtemps admises et les acquisitions récentes de la cardiologie. Nombre de chapitres sont complètement nouveaux et quelques-uns du fait même de mes recherches.

Souffles cardiaques. Aptitude militaire. *Paris médical*, 15 avril 1916, p. 379.

Signification et diagnostic des souffles cardiaques; leur valeur séméiologique au point de vue de l'aptitude militaire.

Note sur l'instrumentation et la technique de la téléradiographie du cœur et de l'aorte (avec MM. L. Delherm et A. Laquerrière). *Journal de radiologie et d'électrologie*, juin 1914, p. 305.

Dispositif pour la téléradiographie; plateforme tournante pour l'examen dans les positions obliques.

De l'utilité des examens répétés de la pression artérielle (avec M. H. Godlewski). *Société médicale des Hôpitaux*, 15 novembre 1912, p. 513.

La pression artérielle, surtout les artérioscléreux hypertendus, n'est pas immuable, mais présente des variations notables d'un moment à un autre. Il est donc utile de procéder à des examens répétés.

Angine de poitrine et syphilis. *Paris médical*, 5 juillet 1919, p. 1.

Voici les conclusions de ce travail qui sont confirmées par les faits que j'ai observés depuis :

La réaction de Bordet-Wassermann n'est positive que dans un tiers des cas d'angine de poitrine.

Par contre, le traitement spécifique se montre efficace dans les huit neuvièmes des cas, même quand il n'existe aucun autre stigmate ni de syphilis acquise, ni de syphilis héréditaire.

L'angine de poitrine représente donc par elle-même, en l'absence de tout autre indice, un stigmate presque certain de syphilis.

Il faut pratiquer un traitement énergique par les injections intraveineuses de cyanure de mercure chez tout malade atteint d'angine de poitrine, même si le Bordet-Wassermann est négatif, à condition toutefois que l'état du malade et sa tolérance à l'égard du médicament le permettent.

Discussion à la suite d'une communication de MM. Lian et Robin sur le **Traitement de l'arythmie complète par le sulfate de quinidine.** *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 13 janvier 1922, p. 29 et 33.

Discussion sur l'action thérapeutique du sulfate de quinidine préconisé par Frey contre l'arythmie complète : résultats inconstants et guérisons ne persistant guère après la cessation du traitement, action légèrement affaiblissante sur le muscle cardiaque, tels sont les inconvénients de cette médication qui peut cependant rendre des services.

L'examen du cœur et des vaisseaux chez les aviateurs. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, tome LXIX, n° 5, mai 1918, p. 609.
La pression artérielle chez les pilotes aviateurs. *Société de Biologie*, 1919, p. 639.
L'asthénie des aviateurs. *Société de Biologie*, 14 juin 1919, p. 641.

Chargé par M. le Sous-Secrétaire d'État du Service de Santé et par M. le Sous-Secrétaire d'État de l'Aéronautique de la mission d'étudier l'aptitude cardiaque des aviateurs, j'ai fait des recherches sur la pression artérielle des aviateurs dès la fin de l'année 1915. J'ai consigné les résultats de ces travaux dans plusieurs rapports non publiés au commencement de l'année 1916 et dans un article des *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires* de mai 1918.

Nous nous sommes servi du sphygmomanomètre de Pachon.

Nos recherches ont porté sur des pilotes de toutes catégories : élèves pilotes plus ou moins entraînés, pilotes plus ou moins aguerris, pilotes, enfin, possédant depuis longtemps la maîtrise de l'air. Nous avons examiné ces aviateurs après repos ou en plein surmenage.

D'une façon générale, la pression artérielle maxima des pilotes aviateurs est basse. Si l'on constate assez souvent des pressions normales, surtout dans certaines catégories, il est très fréquent aussi de trouver des pressions maxima de 13, 12 et même de 11,5. Par contre, les pressions supérieures à la normale sont tout à fait exceptionnelles; elles ne sont d'ailleurs pas très élevées; nous n'avons pas constaté de pression supérieure à 19.

La pression minima est en général normale, variant entre 8 et 9,5, rarement 10.

L'abaissement de la pression maxima n'existe pas seulement après les vols. L'hypotension de la maxima persiste entre les vols. Au contraire, la pression minima n'est pas modifiée.

La pression artérielle n'est pas la même chez les pilotes suivant l'entraînement et suivant qu'ils volent plus ou moins.

Chez les élèves pilotes tout à fait au début de leur entraînement, volant très peu et à la double commande, ou s'exerçant simplement à la manœuvre en roulant sur le sol (appareils dits « pingouins »), la pression est normale, avec les variations habituelles.

Les élèves pilotes encore au début de l'entraînement, mais qui volent beaucoup jusqu'au moment de l'examen, ont une pression maxima remarquablement basse, la minima se maintenant à son taux normal.

Un certain nombre d'élèves, se trouvant à peu près au même degré d'entraînement que les précédents, n'avaient pas volé depuis un certain temps, variant de trois jours à une semaine et plus. Les uns avaient recommencé, après l'interruption, à voler depuis un ou deux jours, les autres n'avaient pas encore repris leurs vols. Tous ces élèves avaient des pressions maxima normales.

Passons aux *élèves arrivés à un degré moyen d'entraînement*. Cette catégorie présente forcément des limites un peu imprécises. Nous avons souvent constaté chez ces élèves des pressions normales, plus souvent des pressions franchement basses. Les pressions minima ne sont pas modifiées.

Des élèves de cette catégorie, examinés après une longue période de repos, avaient des pressions normales.

Chez les *pilotes simplement aguerris*, la pression maxima est souvent normale, plus souvent encore légèrement abaissée, ou franchement basse. Elle se montre toujours normale chez les pilotes qui ont été au repos.

La pression maxima *des pilotes très aguerris* est en général normale, variant entre 14, 15 et 16; cependant la proportion des pressions plus élevées est relativement considérable; il n'est pas rare de trouver 17 et 18. La pression minima est normale.

Il résulte de ces recherches que l'acte de piloter un avion tend à déterminer un abaissement de la pression maxima, sans modifier la minima.

Mais en même temps intervient un autre facteur : l'entraînement du pilote. Un pilote très aguerri gardera une pression à peu près normale après des vols répétés et prolongés; un aviateur moins aguerri aura au contraire une pression basse. Cependant un aviateur, même très aguerri, pourra présenter un abaissement marqué de la pression s'il est soumis à un travail très prolongé et très intensif, s'il est, en un mot, au seuil du surmenage ou surmené.

Quand on constate chez un pilote une pression artérielle très basse et qui se maintient telle, il y a lieu de redouter l'apparition de troubles pathologiques spéciaux que nous avons décrits sous le nom d'*asthénie des aviateurs*. On mettra

ces pilotes au repos et on les soumettra à un traitement spécial. On réussira, en procédant de la sorte, à empêcher dans un grand nombre de cas l'évolution d'une maladie qui rend les pilotes indisponibles pendant fort longtemps.

Il y a donc lieu d'examiner souvent et avec soin la pression artérielle des élèves pilotes et des pilotes aviateurs.

J'ai décrit sous le nom d'*asthénie des aviateurs* un syndrome particulier que l'on observe chez les pilotes aviateurs surmenés et qui est dû à l'insuffisance surrénale.

Cette maladie atteint les aviateurs qui se livrent à des vols répétés et prolongés. Elle n'épargne pas les aviateurs très aguerris lorsque ceux-ci se soumettent à un surmenage intensif.

Les émotions vives des vols difficiles, des combats aériens y prédisposent.

Enfin on trouve parfois à l'origine une infection légère.

Le début est parfois progressif. Des aviateurs surmenés ont une pression artérielle basse ; puis peu à peu le syndrome se complète.

D'autres fois le début est brusque. A l'occasion d'un vol difficile, le sujet est pris d'un malaise à tendance syncopale ou bien il perd brusquement la maîtrise de son appareil.

Souvent la brusquerie du début n'est qu'apparente. Déjà, depuis quelque temps, il y avait quelques prodromes : fatigue, diminution du sang-froid et de la maîtrise de soi, malaises vagues, apathie et tristesse, aspect préoccupé et sombre, pression artérielle basse.

Le syndrome constitué, on note trois grands symptômes : l'asthénie, l'hypotension artérielle, la ligne blanche surrénale de Sergent.

L'*asthénie* se traduit pendant les vols par des malaises avec tendance syncopale et éblouissements. Il y a parfois syncope véritable durant quelques instants. Souvent les pilotes se plaignent d'une sensation indéfinissable, d'autres éprouvent une envie de dormir presque irrésistible. Certains ont perdu la maîtrise d'eux-mêmes ; ils se sentent incapables de piloter ; ils se résignent quelquefois à atterrir le plus vite possible. Une fois à terre, il reste une grande lassitude. Parfois ils éprouvent après l'atterrissage un malaise extrême avec nausées et vomissements. Ces troubles peuvent persister quelques heures ou même tout un jour.

En dehors des vols, on note la perte de l'énergie avec abattement et fatigue ; quelquefois les sujets se rendent compte que les mouvements sont possibles, mais ils éprouvent une sorte de paresse à les exécuter.

Il n'est pas rare d'observer quelques troubles psychiques : les malades sont mornes, abattus, découragés, ils se sentent diminués. Ces troubles, seulement ébauchés dans certains cas, peuvent constituer un véritable état neurasthénique.

L'*hypotension artérielle* porte surtout sur la maxima, mais la minima peut être également abaissée.

La ligne blanche surrénale de Sergent s'observe dans presque tous les cas, avec les caractères indiqués par Sergent.

L'évolution dépend surtout du traitement; si l'aviateur continue à voler, on verra la situation s'aggraver pour aboutir au bout d'un temps variable à l'impossibilité de tout travail.

Sous l'influence du repos, il se produira une amélioration. Celle-ci n'est durable qu'après un repos prolongé. La ligne blanche persiste souvent longtemps après la disparition des autres signes.

La durée de la maladie est toujours longue. Il faut compter un mois et demi d'indisponibilité dans les cas légers, deux à trois mois et plus dans les cas moyens. Enfin la guérison peut être encore plus tardive.

Le traitement préventif consiste à diminuer le travail des pilotes et à ralentir l'entraînement des élèves, dès que l'on constate une chute persistante de la pression artérielle maxima. A un degré de plus on mettra les sujets au repos pendant une dizaine de jours; on prescrira en même temps l'opothérapie surrénale. On dépistera facilement les débuts d'asthénie des aviateurs et on empêchera la maladie de se constituer par un traitement précoce, si l'on prend la précaution de surveiller la pression artérielle chez les pilotes.

Contre la maladie constituée on agira par le repos absolu et prolongé et par l'opothérapie surrénale.

Contribution à l'étude de l'urée du sang et de la constante d'Ambard chez les cardiaques (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 24 octobre 1913, p. 401.

Signification de l'azotémie chez les cardiaques (avec M. Maurice Parturier). *La Presse médicale*, n° 25, 3 mai 1917, p. 249.

L'azotémie des asystoliques, son pronostic, son traitement (avec M. Maurice Parturier). *Société médicale des Hôpitaux*, 14 décembre 1917, p. 1244.

De l'insuffisance rénale chez les cardiaques asystoliques. Les faux cardio-rénaux (avec M. Maurice Parturier). *Journal médical français*, juillet 1918, tome VII *bis*, n° 3 p. 118.

Le syndrome rénal à forme hydropigène chez les cardiaques oliguriques (avec M. Maurice Parturier). *Société médicale des Hôpitaux*, 20 juin 1918, p. 682.

Conséquences cliniques de l'oligurie d'origine cardiaque (avec M. Maurice Parturier). *La Presse médicale*, n° 46, 15 août 1918, p. 421.

Les syndromes rénaux de l'asystolie (avec M. Maurice Parturier). *Paris médical*, n° 11, 13 mars 1920, p. 221.

Les cardio-rénaux. Etude théorique et pratique (avec M. Maurice Parturier), février 1921, édition Le François.

Les cardio-rénaux. *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 10 octobre 1921, p. 685, art. 26867, tome VIIIC, 19e cahier.

Sous le nom de « cardio-rénaux », on réunissait, avant nos recherches, un groupe de malades présentant à la fois des manifestations cardiaques et rénales que l'on attribuait à des altérations simultanées du cœur et des reins.

Cet ensemble nosologique, on le trouvait souvent signalé, plus rarement décrit; mais jamais on ne l'avait nettement défini. Dans ce cadre trop vaste et par là même commode, on faisait entrer des états pathologiques différents.

Les travaux que nous poursuivons depuis plusieurs années ont profondément modifié la conception ancienne du cardio-rénal.

Il est désormais possible, à la lumière de ces acquisitions nouvelles, de distinguer plusieurs ordres de faits dans le groupe des cardio-rénaux.

Tout d'abord deux grandes classes doivent être établies.

D'une part, il existe des syndromes cardio-rénaux qui relèvent à la fois de l'atteinte cardiaque et de l'atteinte rénale. Les malades qui présentent ces syndromes sont seuls, à proprement parler, des *cardio-rénaux*.

D'autre part, il existe des syndromes cardio-rénaux qui relèvent uniquement de l'insuffisance cardiaque. Ce sont ceux que nous avons étudiés et introduits en pathologie sous le nom de *syndromes rénaux de l'asystolie*. Les malades qui présentent ces syndromes sont des *faux cardio-rénaux*.

Mais ce n'est pas tout. Entre le vrai cardio-rénal, qui présente à la fois des lésions du cœur et des reins, et le faux cardio-rénal, dont tous les troubles sont la conséquence de l'insuffisance cardiaque, on peut observer tous les degrés. C'est ainsi qu'à côté des malades dont les reins sont très atteints, on en trouve d'autres, et ces cas sont fréquents, dont l'atteinte rénale est minime et a été en quelque sorte mise en valeur par l'insuffisance cardiaque.

On voit toute la complexité du groupe morbide des cardio-rénaux. Pour comprendre les modalités et saisir la gamme des nuances de ces états pathologiques, il faut recourir à la méthode qui a présidé à nos propres recherches. Il est indispensable de connaître les manifestations « d'allure rénale » que peut provoquer l'insuffisance cardiaque en l'absence de toute lésion des reins. Ce n'est qu'après avoir dégagé du syndrome cardio-rénal tout ce qui n'est que conséquence de la lésion cardiaque, qu'il sera possible de mettre en valeur les indices qui permettent de reconnaître une atteinte concomitante des reins.

D'où cette conclusion, en apparence paradoxale, que pour comprendre les vrais cardio-rénaux, il faut commencer par étudier les faux cardio-rénaux.

*
* *

Nous avons décrit, sous le nom de *faux cardio-rénaux*, des malades atteints d'insuffisance de la dépuration urinaire dépendant uniquement du cœur, sans lésions des reins.

La défaillance du muscle cardiaque a pour conséquence directe le ralentissement du transit sanguin dans les vaisseaux et par là du mouvement des humeurs dans l'organisme. Elle s'accompagne, par suite, d'une diminution de l'élimination de l'eau par les reins; la sécrétion aqueuse est, en effet, surtout fonction de la

vitesse de la circulation sanguine dans les reins. En même temps, l'eau qui n'est pas éliminée s'accumule dans le sang, puis dans les tissus.

L'oligurie d'origine cardiaque détermine, en l'absence de toute lésion rénale, les deux grands syndromes : l'azotémie et les œdèmes.

Si nous envisageons l'Azotémie par oligurie, nous voyons que la rétention, dans l'organisme, des déchets toxiques qui devraient être éliminés par l'urine se retrouve, avec toutes ses conséquences cliniques, depuis la simple azotémie jusqu'à l'urémie confirmée, chez des cardiaques *oliguriques* ne présentant pas d'altérations rénales. Le *syndrome rénal* ainsi constitué ne dépend que de l'oligurie et disparaît avec elle.

Le taux de l'urée sanguine permet de reconnaître l'existence de cette rétention dont il est le témoin et d'en apprécier le degré. C'est ainsi que, chez les asystoliques qui émettent moins de 500 centimètres cubes d'urine par jour, il n'est pas rare de trouver de 0 gr. 70 et 1 gramme et plus d'urée par litre de sérum sanguin.

Cette azotémie des cardiaques oliguriques n'a pas la même signification que l'azotémie du brightique; elle est indépendante de la valeur de la sécrétion uréique. Ambard a proposé pour cette azotémie le nom d'*azotémie du second type*, par opposition à l'azotémie due au seul trouble de la sécrétion uréique qui constitue pour lui l'*azotémie du premier type* ; nous avons proposé le nom d'*azotémie par oligurie*, qui paraît d'ailleurs avoir prévalu.

Il nous faut donc tout d'abord montrer comment peut se constituer, du fait de l'oligurie, une azotémie *voisine de 1 gramme*, par un phénomène purement mécanique, élucidé par Ambard, dans lequel n'intervient en aucune façon l'atteinte anatomique des reins.

Lorsque, chez un sujet donné, le volume des urines diminue, la concentration de l'urée augmente dans les urines. Mais la fonction de concentration des reins n'est pas illimitée. Elle ne peut dépasser un certain taux qui représente la *concentration maxima*.

Nous devons à L. Ambard et E. Papin cette notion nouvelle de la concentration maxima, dont l'importance est aujourd'hui capitale en physiologie rénale.

Par acte de concentrer, dit Ambard, on entend que le rein qui puise dans le sang une substance à un certain taux rejette cette substance dans l'urine à un taux plus élevé.

La concentration maxima d'une substance est la plus forte concentration à laquelle un rein donné peut amener cette substance dans l'urine. Selon Ambard et Papin, la concentration maxima de l'urée atteint chez l'homme normal 55 °/₀₀ ; selon A. Weill, 45 à 53 °/₀₀.

Ainsi le taux de l'élimination uréique tend à se maintenir quand la quantité d'eau sécrétée par les reins diminue, si bien que la concentration de l'urée est d'autant plus élevée dans les urines que le volume de celles-ci est plus faible ;

mais ce pouvoir de concentration ne saurait dépasser la limite de 50 °/₀₀ environ qui représente la concentration maxima quand les reins sont normaux. Encore faut-il faire remarquer que ce taux de 50 °/₀₀ ne s'obtient que difficilement en plaçant le sujet dans des conditions expérimentales particulières ; une concentration aussi élevée ne se rencontre guère en clinique.

Supposons, chez un sujet donné, que la quantité d'urée à éliminer du sang dans les vingt-quatre heures soit de 25 grammes, il faudra au minimum 500 centimètres cubes d'eau pour entraîner ces 25 grammes d'urée, à supposer que les reins puissent atteindre la concentration de 50 °/₀₀. Si le volume des urines excrétées est inférieur à 500 centimètres cubes, une partie de l'urée ne pourra plus être éliminée. Supposons par exemple que la quantité des urines soit de 300 centimètres cubes : un rein normal ne pourra, dans ces conditions, éliminer que 15 grammes d'urée à la concentration de 50 °/₀₀; si la quantité d'urée à éliminer est de 25 grammes, l'organisme en retiendra quotidiennement 10 grammes. Tel est le mécanisme par lequel se produit l'azotémie chez les asystoliques oliguriques dont les reins sont cependant normaux.

L'azotémie des asystoliques oliguriques s'explique donc aisément par la simple restriction de l'élimination aqueuse. La rétention des déchets toxiques par ce mécanisme permet de comprendre l'apparition d'un syndrome rénal de l'asystolie chez des cardiaques purs qui se présentent ainsi avec l'apparence clinique de *cardio-rénaux*.

Au point de vue pathogénique, le syndrome azotémique de l'asystolie est donc un *syndrome de rétention* au même titre que le syndrome azotémique de la néphrite chronique ; les conséquences cliniques de cette rétention peuvent, nous le verrons, être les mêmes dans les deux cas. Mais, alors que dans la néphrite le rein malade a un rôle actif et direct, dans l'asystolie, au contraire, son rôle est indirect et passif, le rein *anatomiquement* normal se trouvant, du fait de la défaillance cardiaque, dans un état de souffrance *physiologique*, incompatible avec l'accomplissement régulier de ses fonctions.

La nécessité de tenir compte de la diurèse dans l'interprétation des chiffres fournis par le dosage de l'urée dans le sérum sanguin, comme nous le soutenons depuis notre premier travail sur la « signification de l'azotémie chez les cardiaques », est un fait actuellement reconnu par tous les auteurs (Achard et Leblanc, Ameuille, Castaigne, Pasteur Vallery-Radot).

Néanmoins Achard et Leblanc pensent qu'aux effets de la réduction de la diurèse s'ajouterait, dans certains cas, « une défaillance plus ou moins prononcée, plus ou moins durable, de la cellule de Heidenhain », se traduisant par une diminution du pouvoir concentrateur du rein. Nous avons montré que la congestion et l'œdème rénaux ne suffisent pas à conditionner l'azotémie, qui ne se produit que lorsque l'oligurie est suffisamment prononcée et durable. Quoi qu'il en soit, il est désormais acquis que cette azotémie observée en période d'oligurie et

qui disparaît avec la polyurie libératrice, ne permet en aucune façon de préjuger d'une altération rénale ni d'établir un diagnostic cardio-rénal.

Passons maintenant à l'étude de l'ŒDÈME PAR OLIGURIE. L'élimination insuffisante de l'eau par les reins chez les asystoliques oliguriques a pour conséquence la rétention d'une certaine quantité d'eau dans l'organisme. Lorsque l'oligurie se prolonge, on peut voir apparaître des œdèmes.

La rétention hydrique est indiscutable au cours de l'asystolie; on la met facilement en évidence par la pesée journalière des malades (CHAUFFARD) ou par l'épreuve de la polyurie provoquée (VAQUEZ et COTTET, Pr. MERKLEN). Nous savons aussi, depuis les recherches de WINTER sur l'équilibre osmotique des humeurs, que l'eau ne peut s'accumuler dans les tissus qu'à l'état de solution isotonique. C'est le chlorure de sodium qui a la part essentielle dans le maintien de l'isotonie des humeurs. On admet que le sel marin se trouve normalement en solution à 6 ‰ dans le sérum humain; selon AMBARD et CHABANIER, le taux normal du chlorure de sodium dans le sang oscille entre 5 gr. 80 et 6 gr. 20.

Cette fixité de la teneur du sérum sanguin et des humeurs en chlorure de sodium à l'état normal se retrouve dans les états pathologiques. Quels que soient les troubles apportés aux fonctions organiques par des altérations anatomiques des viscères, les proportions entre le sel et l'eau ne sauraient varier que dans des limites très étroites (ACHARD et LOEPER, WIDAL, AMBARD et A. WEILL). Aussi paraît-il à AMBARD et CHABANIER « qu'il faille décidément renoncer à trouver dans une modification du taux habituel des chlorures sanguins une des manifestations du trouble de la sécrétion rénale ».

L'eau et le sel sont donc indissolublement unis dans l'organisme; à toute rétention hydrique correspond une rétention de la quantité de chlorure de sodium exactement nécessaire à maintenir l'équilibre osmotique des humeurs. La rétention de l'eau s'accompagne, en effet, chez les cardiaques oliguriques, d'une rétention proportionnelle de chlorure de sodium, c'est-à-dire que l'oligurie des cardiaques aboutit à une *rétention hydrochlorurée*, en quoi elle ne diffère pas de l'oligurie du brightique ou de l'ascitique.

La rétention hydrochlorurée se fait d'abord dans le sang; l'eau salée retenue en excès dans les vaisseaux passera ensuite dans les tissus et constituera l'œdème.

L'*hydrémie* ou *œdème du sang* est donc le premier stade ou stade vasculaire des œdèmes. Elle est constante chez les œdémateux cardiaques comme chez les œdémateux brightiques, et il existe un rapport entre l'importance des œdèmes et le degré de la pléthore aqueuse du sang, ainsi qu'il résulte des recherches de STRAUSS, LOEPER, CHIRAY, de WIDAL, R. BÉNARD et VAUCHER. Nous avons constaté nous-même, avec Mlle DONS-KAUFMANN, par la méthode viscosimétrique, les modifications de la teneur hydrique du sang qui accompagnent la formation ou la fonte des œdèmes dans les périodes d'oligurie ou de polyurie libératrice chez les asystoliques.

Les recherches très précises de Widal, R. Bénard et Vaucher ont montré de plus que l'hydrémie des cardiaques ne se distingue en rien de celle des brightiques et que le plasma des cardiaques est aussi fortement dilué que celui de beaucoup de brightiques.

Le ralentissement de la circulation du sang dans les vaisseaux détermine en même temps la stase du liquide qui circule dans les espaces interstitiels. En effet, le mouvement des humeurs n'est pas régi uniquement par les phénomènes de régulation osmotique. Nous pensons que la circulation sanguine intravasculaire joue à ce point de vue un rôle très important, en entraînant par adhérence moléculaire la masse liquide interstitielle extravasculaire. Le liquide qui baigne les espaces intercellulaires n'étant plus entraîné, puis repris par la circulation sanguine, stagne dans les mailles du tissu conjonctif et se trouve livré à l'action d'une seule force : celle de la pesanteur, qui le porte vers les régions déclives.

Puis l'eau salée en excès dans le sang tend à s'extravaser dans les tissus. Mais pour que le liquide accumulé dans le système vasculaire pénètre dans les espaces conjonctifs, une altération des parois capillaires paraît nécessaire (Conheim et Lichtheim, Magnus, Starling). La stase sanguine persistante aboutit par distension à des modifications des parois vasculaires qui facilitent le passage de la sérosité sanguine vers les tissus. Il se produit ainsi une exsudation favorisée par le ralentissement de la circulation du sang et peut-être aussi par des modifications de viscosité du plasma sanguin hypoalbumineux, ainsi qu'il résulte des recherches de H. Roger.

On conçoit ainsi comment l'oligurie d'origine cardiaque aboutit à la rétention hydrochlorurée et aux œdèmes par un processus mécanique dans lequel n'intervient pas l'état anatomique du parenchyme rénal. La sécrétion de l'eau, qui est avant tout fonction de *la vitesse de la circulation du sang dans le rein*, diminue avec le ralentissement du courant sanguin produit par la défaillance du myocarde, d'où rétention hydrochlorurée et œdèmes.

Aussi l'existence d'œdèmes mécaniques, liés à la stase sanguine, affirmée par Richard Lower dès 1860, démontrée par Bouillaud en 1823, reste-t-elle admise malgré les plus récents travaux sur la rétention chlorurée. La théorie de l'œdème par oligurie, déjà soutenue par Grainger-Stewart, Bartels, Lecorché et Talamon, est indiscutable, tout au moins en ce qui concerne l'œdème cardiaque, et rien dans les faits actuellement connus n'autorise à prétendre que la congestion des reins entraîne l'imperméabilité rénale au chlorure de sodium et que l'œdème asystolique, comme l'œdème brightique, dépend directement de l'insuffisance rénale.

La rétention du chlorure de sodium, solidaire de la rétention hydrique, s'explique suffisamment par l'oligurie, et l'on a depuis longtemps établi le rapport inverse qui existe entre la sécrétion urinaire et les œdèmes.

Bien plus, la rétention élective du chlorure de sodium même au cours de la néphrite hydropigène n'est pas à l'abri de toute objection et à supposer que ce

mécanisme fût démontré exact, il se pourrait encore que les œdèmes, au cours de cette maladie, fussent déterminés ou augmentés dans une large mesure par la diminution de l'énergie cardiaque et l'oligurie qui en résulte.

Il convient d'ailleurs d'ajouter que, pour de nombreux auteurs étrangers, la rétention primordiale de l'eau est considérée comme la cause de l'œdème, même en cas de néphrite hydropigène, la rétention du chlorure de sodium étant secondaire à la rétention aqueuse.

En somme, un fait reste acquis, c'est la réalité des œdèmes purement mécaniques, notamment de l'œdème par oligurie d'origine cardiaque.

* * *

Chez certains *faux cardio-rénaux*, les manifestations cardiaques occupent le premier plan du tableau clinique; dans d'autres cas, les malades ont tout à fait l'apparence de rénaux.

On constate souvent, au cours de crises d'asystolie typiques, chez des mitraux par exemple, la présence d'albumine dans les urines. Il ne faudrait pas conclure, de ce seul fait, à des lésions concomitantes des reins. La stase sanguine est capable, à elle seule, de déterminer de l'albuminurie.

L'erreur se produit encore plus facilement, si, chez un asystolique oligurique, avec ou sans albumine, on trouve une azotémie de 0 gr. 50 à 0 gr. 80 environ, une constante uréo-sécrétoire fort élevée, une perméabilité très diminuée à la phénolsulfonephtaléine.

Dans certains cas même, le sphygmomanomètre montre une hypertension marquée.

Mais que le malade soit soumis à un traitement toni-cardiaque suffisamment actif par la digitaline, on voit disparaître, quand s'établit la polyurie libératrice, en même temps que les troubles asystoliques, les manifestations d'allure rénale : albuminurie, azotémie, constante élevée, perméabilité rénale défectueuse, hypertension.

En effet, pas plus que le dosage de l'urée, les autres méthodes d'exploration ne permettent d'apprécier les fonctions rénales pendant la période d'oligurie.

C'est ainsi que la constante uréo-sécrétoire d'Ambard donne des chiffres très élevés tant que la quantité des urines est diminuée. Il n'est pas rare de trouver $K = 0{,}648$ par exemple, au lieu de 0,07 chiffre normal. Si l'on tenait compte de ces chiffres, il faudrait conclure à une altération profonde des reins. Mais, en réalité ils n'ont aucune signification.

La constante ne reprend sa signification qu'une fois que la diurèse est rétablie et que le cœur a repris son énergie. Elle redevient alors normale, ou même quelquefois légèrement inférieure à la normale, si les reins ne sont pas lésés.

La recherche de la constante n'a donc aucune valeur tant que dure l'oligurie.

En effet, la constante uréo-sécrétoire représente la capacité fonctionnelle du parenchyme rénal au point de vue de l'excrétion de l'urée. Or, cette capacité est dans l'impossibilité de s'exercer au cours de l'oligurie, non par suite de l'altération des reins, mais par manque d'excrétion de l'eau, solvant de l'urée. C'est ce que n'avaient pas compris les auteurs qui avaient appliqué la constante uréo-sécrétoire à l'étude de la fonction rénale chez les cardiaques et qui lui avaient imputé une infidélité clinique due tout simplement aux conditions défectueuses dans lesquelles ils s'étaient placés et à une erreur d'interprétation.

La méthode des éliminations provoquées ne permet pas non plus d'apprécier, quand elle est mise en œuvre pendant la période d'oligurie, si le rein est ou non lésé. Elle ne fournit de données valables qu'après la polyurie libératrice.

Nous avons montré qu'il en est ainsi de l'*épreuve de la phénolsulfonephtaléine*. Cette substance peut ne s'éliminer que dans la proportion de 22 °/₀ pendant la première heure, chez des asystoliques oliguriques, au lieu de 50 °/₀, chiffre normal, sans que pour cela le rein soit lésé; les examens pratiqués après que la diurèse s'est rétablie donnent des chiffres normaux, en l'absence d'altérations rénales.

Après nous, M. Leblanc a constaté des troubles souvent considérables de l'*élimination du bleu de méthylène* chez les cardiaques oliguriques. Ces méthodes ne fournissent donc pas le moyen de reconnaître qu'un malade présentant des accidents néphro-asystoliques est exclusivement un cardiaque ou un cardio-rénal, contrairement à l'opinion soutenue autrefois par Achard et Castaigne.

Il résulte de ces faits qu'un examen unique est en général insuffisant et peut donner lieu à de graves erreurs; nous avons été les premiers à mettre en lumière l'utilité des examens en série. On ne peut se rendre compte de la valeur réelle des reins qu'après rétablissement des fonctions cardiaques. S'il n'est possible de faire qu'un seul examen, il est indispensable d'attendre le retour de l'énergie cardiaque et la polyurie libératrice. Si l'on pratiquait les dosages et les épreuves en période d'oligurie, on obtiendrait des résultats faux et trompeurs.

Ces différentes épreuves n'ont de signification au point de vue des reins qu'autant que l'on peut affirmer que la circulation sanguine s'accomplit normalement. On conçoit les erreurs dont elles peuvent être la cause, pour peu que les troubles circulatoires passent inaperçus ou que leur importance soit méconnue. Aussi doivent-elles être fréquemment répétées et tenues pour suspectes dès que le fléchissement du myocarde peut être seulement soupçonné.

Il convient d'ailleurs de remarquer, ainsi qu'il résulte des recherches poursuivies dans mon service par Maroulis, qu'il n'y a pas toujours de parallélisme entre l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, le dosage de l'urée sanguine et la constante uréo-sécrétoire. Lorsque la fonction circulatoire est normale, les trois méthodes donnent souvent des chiffres concordants, quoique des divergences puissent s'observer.

Quand la fonction circulatoire est troublée, la discordance entre ces épreuves est la règle, et l'epreuve de la phénolsulfonephtaléine est la plus sensible aux modifications de la circulation.

*
* *

Chez les *faux cardio-rénaux* qu'il nous reste à envisager, les syndromes rénaux de l'asystolie occupent une place prépondérante. Chez ces malades, l'asystolie réalise par le mécanisme de l'oligurie des syndromes analogues à ceux du mal de Bright : syndrome azotémique de l'asystolie, syndrome rénal à forme hydropigène de l'asystolie, syndrome mixte de l'asystolie.

Le SYNDROME AZOTÉMIQUE DE L'ASYSTOLIE s'observe chez les asystoliques présentant une oligurie marquée depuis plusieurs jours. On constate à la fois des signes d'asystolie et des manifestations urémiques de la série azotémique qui occupent quelquefois le premier plan.

Si l'on applique chez ces malades le traitement toni-cardiaque par la digitaline, l'état du malade s'amende rapidement. On assiste à une véritable débâcle d'eau, d'urée et de chlorures ; l'albuminurie disparaît. L'urée du sang, de 1 gr. environ, retombe aux environs de 0 gr. 40 et les différentes méthodes d'exploration rénale montrent que la valeur fonctionnelle des reins n'est pas diminuée.

Il faut savoir enfin que, chez les vieillards surtout, nombre d'asystolies sont latentes, dans lesquelles l'oligurie est cependant prononcée et durable. Les syndromes rénaux dus à l'oligurie dominent. Le pouls reste régulier ; on entend parfois un bruit de galop gauche. On parle de cœur mou, d'asthénie cardiaque, de myocardite chez un scléreux rénal. Il s'agit en réalité d'un syndrome rénal de l'asystolie et l'oligurie est à la base de tous les accidents.

Les faux cardio-rénaux peuvent revêtir l'apparence d'un SYNDROME RÉNAL DE L'ASYSTOLIE A FORME HYDROPIGÈNE. Chez un sujet présentant depuis plus ou moins longtemps une diminution importante de la diurèse, on observe un *œdème blanc et mou* des membres inférieurs s'accompagnant ou non d'ascite ; il y a souvent de la *bouffissure des paupières et de la face*. Les urines sont rares, troubles, foncées, pauvres en chlorures et contiennent une importante quantité d'albumine.

Les troubles cardiaques restent au second plan ; le pouls est mou, les bruits du cœur sont sourds, la matité cardiaque est élargie ; il y a de la dilatation du cœur droit et parfois de l'arythmie complète. La pression artérielle est souvent élevée.

L'aspect et la consistance des œdèmes, l'hypertension artérielle quand elle existe, l'hypertrophie et la dilatation du cœur, surtout quand les signes de lésions valvulaires font défaut, évoquent l'idée d'une néphrite.

Toutefois, il est souvent possible de réveiller une douleur sourde à la pression du foie ; il existe fréquemment quelques râles de congestion aux bases pulmonaires.

L'analyse chimique des urines montre une diminution considérable du taux des chlorures avec une élimination notable d'urée. Il n'y a pas ou peu d'azotémie ;

la constante uréo-sécrétoire est élevée et la perméabilité rénale aux colorants chimiques est très diminuée.

Un tel malade est considéré, non sans apparence de raison, comme un rénal et traité par la théobromine associée au régime déchloruré, il ne se débarrasse point de ses œdèmes ou il le fait d'une façon incomplète et avec une extrême lenteur. Au contraire, sous l'influence du traitement toni-cardiaque, on assiste en quelques jours à une véritable débâcle d'eau et de chlorures, et les méthodes d'exploration rénale prouvent à ce moment que l'altération rénale est minime ou inexistante.

Par conséquent, avec un minimum de manifestations cardiaques, avec ou sans hypertension artérielle, avec des œdèmes blancs, mous, n'obéissant pas absolument à la règle de la pesanteur, on peut néanmoins avoir affaire à un asystolique véritable dont les reins sont normaux.

L'existence d'un syndrome rénal hydropigène, lié exclusivement à l'insuffisance cardiaque, est en contradiction absolue avec l'opinion, encore admise actuellement, qui veut que l'hydropisie des brightiques se distingue de l'hydropisie des cardiaques, en ce qu'elle se présente avec un cortège symptomatique qui lui est propre (albuminurie, souvent hypertension artérielle, aspect spécial et fixité des œdèmes); qu'elle survient en dehors de toute insuffisance cardiaque; qu'elle relève d'une thérapeutique rénale.

L'origine cardiaque de ce syndrome peut être difficile à reconnaître; il apparaît en effet souvent chez des sujets dont le fléchissement cardiaque ne se révèle que par des symptômes très discrets qu'il faut rechercher avec soin; l'insuffisance cardiaque peut être légère, insoupçonnée même et n'en occasionner pas moins des troubles circulatoires capables de provoquer l'*œdème par oligurie*.

La diminution du volume des urines, la dyspnée, la congestion hépatique, la congestion pulmonaire doivent être prises à leur valeur, car elles sont d'une importance diagnostique capitale et permettront souvent d'éviter l'erreur commune qui consiste à considérer les troubles cardiaques que l'on observe comme la conséquence d'une soi-disant lésion rénale que le syndrome clinique et les examens de laboratoire contribuent à laisser paraître évidente.

En présence d'un syndrome hydropigène, *il faut toujours et avant tout soupçonner le fléchissement de l'énergie cardiaque*. Nous avons en effet montré que l'apparition des œdèmes, même au cours du mal de Bright, peut être considérée, dans une proportion impressionnante de cas, comme une manifestation symptomatique du fléchissement cardiaque. Cette opinion, soutenue autrefois par Lécorché et Talamon, trouve souvent une éclatante confirmation dans le succès du traitement cardiotonique.

On observe rarement le syndrome azotémique et le syndrome hydropigène à l'état de pureté. Le plus souvent, on rencontre des formes mixtes dans lesquelles les œdèmes coïncident avec un degré plus ou moins marqué de rétention azotée

et avec les symptômes qui relèvent du syndrome azotémique. Il ne faut pas perdre de vue, en effet, que la rétention aqueuse, conséquence de l'oligurie, s'accompagne non seulement de rétention chlorurée, mais aussi de rétention azotée, suivant le mécanisme que nous avons exposé plus haut.

*
* *

L'étude des « faux cardio-rénaux » nous a montré ce que peut réaliser à elle seule l'insuffisance cardiaque. Sous le nom de « *cardio-rénaux* », nous comprenons non plus tous les malades qui présentent des symptômes cliniques combinés d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale, mais uniquement ceux chez lesquels le syndrome clinique relève d'altérations cardiaques et rénales combinées.

Les cardio-rénaux se distinguent des faux cardio-rénaux par un point capital. Alors que chez les faux cardio rénaux la disparition de l'insuffisance cardiaque amène la disparition de tous les troubles rénaux et que le malade se présente finalement comme un cardiaque pur, chez les cardio-rénaux, au contraire, le retour de l'énergie cardiaque atténue seulement les symptômes rénaux et le malade se présente finalement comme un brightique et un cardiaque.

Chez de tels malades, les troubles des fonctions cardiaques et rénales font sentir leur influence réciproque. La lésion rénale, imposant à un cœur déjà lésé un effort supplémentaire, accélère sa déchéance. La lésion cardiaque, à son tour, exagère les conséquences de l'insuffisance rénale par les troubles circulatoires qu'elle entraîne au niveau du rein.

Le pronostic de la lésion rénale est ainsi lié à la résistance du myocarde. Des lésions rénales restent même cliniquement latentes tant que le cœur est résistant. Les premiers symptômes de la défaillance cardiaque se traduisent par l'apparition ou l'exagération de symptômes rénaux et le syndrome cardio-réual devient ainsi, pour une part, un syndrome rénal de l'asystolie. L'influence de l'insuffisance cardiaque se fait même sentir avec une facilité bien plus grande que dans les cas de cardiaques purs; des troubles légers de la diurèse commandés par le cœur aboutissent chez certains rénaux aux mêmes résultats cliniques que nous avons vus réalisés par une oligurie accentuée chez les cardiaques purs.

Nous n'insisterons pas ici sur le mécanisme de l'azotémie par lésion rénale. Il convient de remarquer qu'à cette azotémie s'ajoute, quand le cœur fléchit, une augmentation de l'urée sanguine résultant de l'oligurie.

Chez ces malades, le taux de l'urée du sang, élevé pendant la période d'oligurie, s'abaisse sans revenir à la normale après la polyurie digitalique. Cependant, une polyurie considérable peut parfois ramener *momentanément* l'urée du sang tout près des limites normales.

En somme, l'azotémie par oligurie de l'insuffisance cardiaque vient s'ajouter à l'azotémie due à l'atteinte rénale.

En pareil cas, des variations peu importantes du volume des urines déterminent des changements notables de l'azotémie. On voit celle-ci augmenter alors que la quantité des urines, bien que diminuée, reste considérable et suffirait largement à assurer l'excrétion uréique si les reins étaient normaux. Alors que chez les faux cardio-rénaux une diminution de la diurèse au-dessous de 500 cm^3 était nécessaire pour conditionner l'azotémie par oligurie, chez les malades de cette catégorie, l'azotémie augmente ou survient alors que les urines, tout en ayant diminué, sont encore relativement abondantes, c'est-à-dire lorsqu'il y a non plus oligurie au sens habituel du mot, mais *oligurie relative*.

En effet, les reins malades ont perdu une partie de leur pouvoir de concentration. La concentration maxima ne peut plus atteindre le taux de 40 à 50 °/₀₀.

Supposons que, chez un sujet donné, la concentration maxima ne soit plus que de 25 °/₀₀ et que la quantité à éliminer dans les vingt-quatre heures soit de 25 gr. Pour entraîner les 25 gr. d'urée à la concentration de 25 °/₀₀ que ne peut dépasser le sujet, il faudra une excrétion rénale d'un litre d'eau. Au-dessous d'un litre d'urine, une partie de l'urée restera dans le sang : il y aura azotémie par oligurie relative.

Un individu dont la concentration maxima est diminuée a donc besoin, pour éliminer la même quantité d'urée, d'uriner beaucoup plus d'eau qu'un individu dont les reins concentrent bien. Au-dessous de cette quantité, il y a oligurie relative.

C'est ce qui explique pourquoi certains malades se montrent particulièrement sensibles aux diminutions de l'excrétion aqueuse que déterminent les défaillances cardiaques.

Si nous envisageons l'œdème chez les cardio-rénaux, l'opinion de Widal et de ses élèves admettant que l'œdème brightique est avant tout lié à la rétention du chlorure de sodium au niveau du rein devenu imperméable à ce sel, ne nous semble pas devoir être admise sans réserve. En tout cas, elle ne pourrait être invoquée que lorsque l'absence des troubles circulatoires est indéniable.

Ajoutons que, même dans les cas où l'insuffisance cardiaque et la stase sanguine ne paraîtraient pas jouer un rôle, la rétention de l'eau par le rein malade peut être encore la cause, et non la conséquence, de la rétention chlorurée, comme l'admettent nombre d'auteurs étrangers. Signalons encore qu'on a fait jouer un rôle aux variations du pouvoir d'imbibition des tissus.

* * *

Au point de vue clinique, on peut distinguer deux grandes variétés de cardio-rénaux suivant que l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale domine la scène morbide.

Les troubles cardiaques occupent la première place chez certains malades du cœur, dont les reins sont légèrement touchés sans que ces malades soient cliniquement des rénaux. L'examen clinique ne permet pas de reconnaître cet état de *faiblesse rénale* qu'il faut rechercher avec les méthodes d'exploration des reins pratiquées en période de compensation cardiaque et de diurèse normale. C'est ainsi que la constante uréo-sécrétoire est légèrement supérieure à la normale ($K = 0{,}09$ à $K = 0{,}100$) ou que la perméabilité aux colorants est diminuée.

Tant que la compensation cardiaque reste parfaite et assure la diurèse nécessaire à l'élimination azotée (diurèse qui doit être d'autant plus abondante que les reins sont plus lésés), tant que l'élimination hydrochlorurée se fait régulièrement, les troubles rénaux n'apparaissent pas.

Au contraire, dès que le muscle cardiaque faiblit, la diurèse aqueuse fléchit et le même rein qui suffisait, quoique lésé, à une élimination uréique normale se trouve désormais au-dessous de sa tâche. Il se produit, dans ces conditions, des syndromes rénaux en tous points analogues à ceux que nous avons décrits sous le nom de « syndromes rénaux de l'asystolie » avec cette différence que, dans les cas qui nous occupent, l'influence de l'oligurie se fait plus facilement sentir et qu'une oligurie relative suffit à déclencher le syndrome rénal.

Si ces malades sont bien des cardio-rénaux en ce sens que le cœur et les reins sont tous deux touchés, ils se rapprochent beaucoup plus des faux cardio-rénaux que des cardio-rénaux véritables. L'insuffisance rénale cliniquement muette ne se manifeste qu'à l'occasion du fléchissement de la diurèse par asthénie cardiaque, qui met en évidence la diminution du pouvoir de concentration des reins. Ces malades cliniquement cardiaques sont des *cardio-rénaux occasionnels.*

Dans les formes à prédominance rénale, nous avons à envisager d'abord le syndrome cardiaque du mal de Bright à forme azotémique. Nous signalerons rapidement l'hypertrophie du ventricule gauche, le bruit de galop qui est déjà un indice d'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle.

Nombre de brightiques s'accommodent de leur lésion rénale. L'hypertrophie compensatrice du ventricule gauche qui s'établit contre l'obstacle rénal permet une diurèse abondante. Le rein parvient à assurer l'élimination des déchets toxiques grâce à la grande quantité des urines qui obvie à leur faible concentration. L'expérience clinique a montré depuis longtemps le rôle providentiel de cette abondante diurèse et Lécorché et Talamon ont écrit que la *polyurie est la sauvegarde du brightique.*

Tant que cet *équilibre cardio-rénal* se maintient, le pronostic reste favorable. Mais à un moment donné, le cœur faiblit et l'on voit apparaître une azotémie par oligurie qui se surajoute à l'azotémie par trouble vrai de l'excrétion uréique. Alors surviennent des poussées aiguës d'azotémie avec des manifestations urémiques graves.

Il est parfois difficile de saisir le moment où le malade de brightique devient cardio-rénal. C'est *la diminution du volume des urines qui est le symptôme capital qui doit éveiller l'idée d'une défaillance du myocarde.*

A un moment donné, quelquefois d'emblée, quelquefois après une ou plusieurs poussées aiguës, le malade peut tomber en *asystolie cardio-rénale*, mélange d'insuffisance rénale et d'insuffisance cardiaque graves où les symptômes de défaillance du myocarde semblent nettement dominer.

Il ne faut pas oublier que le syndrome rénal d'origine asystolique joue, ici encore, un rôle difficile à apprécier, mais en général, considérable.

En tout cas, le traitement doit s'inspirer de cette notion que le *salut ne peut venir que du cœur.*

Envisageons maintenant le *syndrome hydropigène* des cardio-rénaux. Le brightique œdémateux est le plus souvent un cardio-rénal. On peut se demander en effet jusqu'à quel point l'apparition des œdèmes au cours du mal de Bright ne peut pas être considérée comme une manifestation symptomatique du fléchissement cardiaque; si, en un mot, l'insuffisance cardiaque n'est pas toujours à la base du syndrome hydropigène, comme le soutiennent Lécorché et Talamon.

A notre avis, dans une très forte proportion des cas, le syndrome hydropigène du mal de Bright est un syndrome cardio-rénal qui relève surtout d'une thérapeutique cardiaque. Pratiquement, *il faut toujours et avant tout soupçonner le fléchissement de l'énergie cardiaque.*

L'opinion de Lécorché et Talamon trouve d'ailleurs souvent une éclatante confirmation dans le succès du traitement cardio-tonique.

*
* *

Nous avons observé une catégorie de malades chez lesquels, malgré l'oligurie, le taux de l'urée se maintient au-dessous de 0 gr. 50 par litre de sang. Ce sont des cas d'*oligurie sans azotémie* (Josué et F. Belloir, Josué et M. Parturier). Il s'agit de cardiaques dont le foie est altéré. On connaît le rôle prépondérant qui est dévolu au foie dans l'uréogénèse. Si le foie est lésé et fabrique peu d'urée, la quantité à éliminer sera peu considérable et il ne se fera que peu d'accumulation en cas d'oligurie.

Certains malades présentant de l'oligurie sans azotémie ont cependant des reins altérés. Ce sont des cardio-réno-hépatiques. La diminution de l'uréogénèse par suite du trouble du métabolisme azoté auquel le foie prend la plus grande part, doit être invoquée comme la cause principale de l'abaissement du taux de l'urée. En pareil cas, le résultat du dosage de l'urée sanguine trompe sur le véritable degré de la participation rénale. Pour l'apprécier à sa juste valeur, il

faut avoir recours, une fois l'énergie cardiaque rétablie, à la constante d'AMBARD qui donne la mesure de l'activité fonctionnelle des reins.

*
* *

Chez tout malade présentant un *syndrome rénal avec oligurie*, alors même que l'asystolie n'est pas manifeste ou que les symptômes cardiaques peu accentués peuvent être mis à la charge d'une lésion des reins, il faut toujours penser à la possibilité d'un syndrome rénal de l'asystolie et instituer le traitement cardio-tonique. Parmi les symptômes qui doivent attirer l'attention sur la défaillance du cœur, il faut considérer que les œdèmes, avec l'oligurie, sont un des plus précóces et des meilleurs signes de l'insuffisance cardiaque.

Aucune des manifestations d'allure rénale qui peuvent s'observer au cours de l'asystolie ne doit faire dévier la thérapeutique du but véritable qui est le rétablissement de l'énergie cardiaque, seul capable d'assurer la reprise de la diurèse libératrice. *Ce serait une erreur que de vouloir régler la conduite du traitement sur des symptômes rénaux qui peuvent être créés de toutes pièces par l'oligurie d'origine cardiaque. Devant la thérapeutique, la question des cardio-rénaux n'existe plus*; *il n'y a plus que des cardiaques décompensés chez lesquels le traitement digitalique est toujours indiqué*, *quel que soit l'état de leurs reins.*

Le traitement digitalique ne doit pas être réservé aux cas d'asystolie confirmée; depuis les premiers degrés de la fatigue du cœur jusqu'à la grande asystolie, la digitaline est indiquée et rend les plus grands services. En particulier, au cours du mal de Bright où l'énergie accrue du myocarde joue un rôle compensateur si important, il est nécessaire de remarquer le moindre signe de lassitude cardiaque et de venir ax secours du muscle défaillant.

Chez tous les cardio-rénaux, qu'ils soient vrais ou faux, on aura recours à la digitaline.

CHAPITRE IV

RECHERCHES DIVERSES, ANATOMO-PATHOLOGIQUES, CLINIQUES, THÉRAPEUTIQUES

Sang.

Recherches sur la viscosité du sang humain (avec M. M. Parturier). *Société de Biologie*, 6 mai 1916, p. 371; *Annales de Médecine*, t. III, n° 4, juillet-août 1916, p. 343.

I. — Il est indispensable de rendre le sang incoagulable pour mesurer la viscosité sanguine. En effet, la viscosité augmente aussitôt que le sang est sorti des vaisseaux, longtemps avant la coagulation.

Toutes les mesures viscosimétriques portant sur du sang coagulable sont entachées d'erreur. On ne peut donc tenir aucun compte des travaux cliniques qu'on a voulu édifier sur cette base défectueuse.

Le citrate de soude est le meilleur des anticoagulants, il est préférable à l'hirudine dont l'action est incomplète et n'empêche pas les modifications précoces de la viscosité.

II. — Il existe un certain parallélisme entre la viscosité du sang et le nombre des globules rouges. La concordance devient plus nette lorsqu'on envisage non plus le nombre, mais le volume global des hématies H mesuré à l'aide de l'hématocrite. Mais on constate encore des divergences dont les constatations suivantes donnent l'explication.

III. — Il y a lieu de distinguer la viscosité totale du sang V, la viscosité plasmatique *vp* et la viscosité globulaire ou action viscosante des globules *vg*.

IV. — La viscosité plasmatique *vp* présente des variations peu considérables (de 1,5 à 2,2), mais ces variations ont une influence considérable sur la viscosité totale en modifiant l'action viscosante des globules.

V. — La viscosité totale V offre des écarts beaucoup plus considérables; c'est à l'action des globules rouges qu'est dû l'écart entre V et *vp*; d'où la conclusion que $V - vp = vg$.

VI. — Les globules rouges n'ont pas une action régulièrement progressive. Si on ajoute des globules rouges à du plasma, les premiers globules rouges plongés dans le plasma ont une action viscosante peu considérable. L'action viscosante des hématies devient de plus en plus marquée au fur et à mesure des additions successives; mais seulement jusqu'à une certaine limite à partir de laquelle la progression devient régulière.

VII. — La viscosité plasmatique a une double influence sur la viscosité totale. D'une part, à mesure que la viscosité devient plus élevée, le point de départ à partir duquel agissent les globules rouges est lui-même plus élevé. D'autre part, la viscosité plasmatique exerce une influence directe sur la viscosité globulaire. En effet, l'action viscosante des globules rouges est plus marquée dans un milieu plus visqueux. En un mot, l'addition d'une même quantité d'hématies à deux plasmas de viscosité différente détermine une augmentation plus grande de viscosité dans le plasma le plus visqueux.

VIII. — L'influence de la viscosité plasmatique et des globules rouges sur la viscosité totale suit les mêmes lois chez les sujets normaux et dans les cas pathologiques.

Fixation des préparations du sang par le chloroforme. *Société de Biologie*, 15 juin 1901, p. 642.

Le chloroforme est un excellent fixateur pour les préparations de sang. Après avoir été traités par ce réactif, les éléments cellulaires du sang se colorent d'une façon parfaite par le triacide d'Ehrlich, l'éosine-orange-hématéine, la thionine, etc. La fixation par le chloroforme a l'avantage d'être très simple et très facile à réaliser; elle permet d'obtenir, notamment à l'aide du triacide, des préparations plus belles et plus nettes que par le procédé classique (chaleur sèche à 110°).

Voici comment on procède. Le sang est d'abord étalé sur la lame de verre avec une baguette de verre ou une seconde lame rodée, puis rapidement séché par agitation à l'air. On plonge la lame enduite de sang pendant deux minutes environ dans un vase contenant du chloroforme : on retire la lame, on l'égoutte, puis on la laisse sécher à l'air. On peut aussi verser directement le liquide fixateur sur la lame, le laisser deux minutes en contact avec la préparation, enlever ensuite le chloroforme et laisser sécher. Il n'y a aucun inconvénient à prolonger le contact du sang avec le chloroforme au delà de deux minutes. Il faut avoir soin de ne pas laver à l'eau avant de faire agir le réactif colorant.

Formule hémoleucocytaire de quelques maladies infectieuses (érysipèle, pneumonie, fièvre typhoïde, rougeole, scarlatine, variole). *Gazette des Hôpitaux*, 15 décembre 1900.

Revue générale sur la question.

Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux (avec M. Halbron). *Société médicale des Hôpitaux*, 36 octobre 1903, p. 1126.

En s'astreignant à faire des numérations plusieurs fois par jour ou même tous les jours chez les tuberculeux, on note des oscillations considérables du nombre des globules blancs.

Septicémie à tétragènes (avec M. Lian). *Société médicale des Hôpitaux*, 23 février 1906, p. 188.

Après une période de troubles génitaux, la malade a présenté une pleurésie double avec troubles généraux graves. Les accidents étaient liés à la présence du tétragène, qui a été retrouvé dans le sang et dans les épanchements pleuraux.

Notre tétragène s'écartait par quelques caractères du microbe vulgaire. Il était agglutiné au 1/100 par le sérum, au 1/75 par le liquide pleural. Un échantillon de tétragène vulgaire était agglutiné au 1/50 et le Micrococcus tetragenes ruber de Roger et Trémolières au 1/100, par le sérum de la malade.

Les symptômes menaçants que présentait la malade se sont rapidement amendés à la suite de deux injections intraveineuses de collargol.

Système nerveux.

Un cas de rhumatisme cérébral avec examen anatomo-pathologique (avec M. Salomon). *Société médicale des Hôpitaux*, 18 octobre 1903, p. 1058.

Première observation de rhumatisme cérébral avec étude anatomo-pathologique complète.

Deux cas de méningite tuberculeuse de l'adulte. Particularités cliniques. Lésions des cellules nerveuses (avec M. Salomon). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 octobre 1903, p. 1133.

Etude des lésions de cellules nerveuses dans deux cas de méningite tuberculeuse.

Un cas de paralysie ascendente aiguë (avec M. le professeur G.-H. Roger). *La Presse médicale*, n° 62, 27 juillet 1898, p. 44.

Cette observation, publiée avec M. le professeur Roger, concerne un malade qui succomba en douze jours à une paralysie ascendante aiguë. L'affection avait évolué suivant le type clinique décrit par Landry. L'examen histologique de la

moelle nous a permis de constater, à l'aide de la méthode de Nissl, des lésions profondes et étendues des cellules de la substance grise, surtout marquées au niveau du renflement lombaire (migration du noyau, modification des réactions colorantes, puis disparition de celui-ci; chromatolyse, vacuolisation du protoplasma, etc.).

Les ensemencements pratiqués avec du sang recueilli dans le cœur nous ont donné du pneumocoque pur. Les cultures de ce microbe inoculées à des lapins ont produit plusieurs fois des troubles paralytiques.

« Il semble donc qu'après avoir provoqué une première fois des manifestations médullaires, le microbe ait acquis une sorte de nocivité élective pour le système nerveux. Si, le plus souvent, l'état de l'organisme envahi commande les localisations microbiennes, il est probable que, dans certaines circonstances, le germe peut posséder ou acquérir une affinité spéciale pour un tissu. On comprend ainsi que des bactéries banales, telles que le streptocoque, le pneumocoque, le staphylocoque ou le colibacille, ayant pris l'habitude de se localiser sur une partie de l'économie, puissent, en se transmettant par contagion, produire, chez une série d'individus, des affections analogues. »

Telles sont les considérations que nous exposions à la suite de cette observation publiée en juillet 1898. Nous sommes donc les premiers à avoir mis en lumière, en partant de faits cliniques et en nous appuyant sur des recherches expérimentales, cette sorte de nocivité élective que peuvent acquérir les microbes. Ces constatations nous font comprendre que des affections à streptocoques, par exemple, se transmettent souvent à plusieurs individus sous la même forme.

Veine porte.

Thrombophlébite de la veine-porte et des veines mésaraïques. Nécrose hémorragique d'une anse d'intestin (avec M. le Dr Edgar Hirtz). *Société médicale des Hôpitaux*, 13 juillet 1900, p. 872.

Cette observation concerne une malade âgée de trente-trois ans, entrée à l'hôpital avec une ascite abondante s'accompagnant de circulation collatérale; le foie est de volume normal, la rate est grosse. On ne note pas d'alcoolisme antérieur. L'affection a débuté trois semaines auparavant par l'ascite et des douleurs lombaires et dorsales survenant par accès prolongés. Trois jours après son entrée, la malade vomit, des douleurs abdominales violentes font leur apparition, en même temps que le facies devient péritonéal; trente-six heures plus tard, la malade succombe dans le coma.

A l'autopsie, on constate que la veine porte est oblitérée par une phlébite adhésive ancienne. Sur une étendue de plus de 50 cm., l'intestin grêle, rigide et épaissi, présente une coloration rouge vineux. Le péritoine qui le recouvre est

seulement un peu dépoli. Dans la cavité de l'intestin, on trouve une certaine quantité de sang rouge fluide. Les tuniques intestinales ont atteint plus de 1 cm. d'épaisseur; elles sont fermes à la coupe, qui apparaît rouge avec quelques îlots blanchâtres. Le mésentère voisin, très épaissi, contient des veines thrombosées. A l'examen microscopique, on voit les éléments anatomiques nécrosés et les couches infiltrées de globules rouges.

Les cas analogues sont peu nombreux (observations de Chuquet, Leduc, Dreyfous, Strauss, Pilliet, Péron et Beaussenat, Barth); la lésion a toujours été une découverte d'autopsie.

En comparant les observations, nous avons constaté qu'elles présentent des traits communs, le diagnostic est donc possible.

La douleur ne manque jamais : plus ou moins violente, elle survient par accès spontanés et elle est réveillée par la palpation du ventre; elle irradie dans les reins et dans les lombes; parfois, elle siège à la région épigastrique et s'étend dans les hypochondres. Quand la thrombose porte se produit au cours d'une affection hépatique, la douleur vient se surajouter aux autres signes présentés par le malade. Dans d'autres cas, la douleur domine tout le tableau clinique, et l'on songe à une appendicite, à des coliques hépatiques, à l'occlusion intestinale; dans ces conditions, l'intervention chirurgicale a été discutée et même tentée.

Dans tous les cas où l'oblitération veineuse semble primitive, les malades sont morts au milieu de ce que nous appelons le syndrome terminal. Brusquement on peut voir survenir des douleurs violentes dans le ventre, quelquefois avec sensation de déchirure; en même temps le malade vomit, les traits se tirent, on se croirait en présence d'une péritonite. L'apparition de ce syndrome, après une période de phénomènes douloureux de deux à trois semaines, devra faire songer à la nécrose hémorragique de l'intestin par oblitération veineuse.

Ces curieux accidents ne semblent pas devoir être attribués à l'infection péritonéale. En effet, le liquide recueilli dans le péritoine ne contenait pas de microbes, dans le cas de Péron et Beaussenat. De plus, si l'on étudie la distribution des germes dans les coupes de l'intestin nécrosé colorées par la thionine, on voit les microbes très abondants dans la partie interne, devenir moins nombreux, puis disparaître à mesure qu'on approche du revêtement péritonéal.

Foie.

Ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie (avec M. le Dr Létienne). *Société anatomique*, 31 janvier 1896, p. 101; *La Presse médicale*, 30 mai 1896, p. 257.

Dans cette observation publiée avec M. le Dr Létienne, nous relatons l'histoire d'une femme de vingt-trois ans qui, à la suite d'une vive contrariété, est atteinte d'embarras gastrique, bientôt compliqué d'un ictère variable d'intensité, avec des

intermittences de coloration légère et de décoloration des matières fécales. Après vingt-cinq jours d'ictère constant, elle est prise brusquement d'attaques convulsives et meurt dans le coma en trente-six heures. La température est restée à 37°.

A l'autopsie, le foie pèse 600 grammes et présente l'aspect caractéristique de l'atrophie jaune aiguë. Les lésions cellulaires avec dislocation de la travée hépatique atteignent une intensité extrême. Les conduits biliaires perméables présentent des lésions ecchymotiques indiquant la voie suivie par l'infection. La bile, très modifiée, contient du streptocoque à l'état de pureté.

Cette observation met en lumière l'influence, déjà signalée par les auteurs, des causes morales sur l'éclosion des accidents hépatiques. Elle démontre aussi que l'ictère grave peut être primitif, puisque nous n'avons trouvé chez notre malade aucune intoxication, ni aucune altération hépatique antérieure.

Enfin, ce cas d'ictère grave ne s'accompagnait pas d'hyperthermie, quoiqu'il fût causé par le streptocoque; ce fait était en contradiction avec les conclusions de Hanot et Boix, puisque d'après ces auteurs, l'ictère grave streptococcique était toujours hyperthermique.

Pancréas.

Syndrome abdominal suraigu au cours d'une endocardite infectieuse latente avec abcès du pancréas (avec M. E. Velter). *Société médicale des Hôpitaux*, 21 janvier 1910, p. 13.

Un homme de vingt-deux ans est pris brusquement d'une douleur atroce localisée sur la ligne médiane de l'abdomen, au-dessus de l'ombilic, avec facies péritonéal et vomissements, sans ballonnement du ventre. Le foie est augmenté de volume. Le pouls est faible, régulier et rapide; il y a 124 pulsations pour une température de 38°1. Les vomissements cessent le lendemain, en même temps qu'apparaît un ictère avec décoloration des matières fécales. Cependant l'état du malade ne cesse de s'aggraver; la température atteint et dépasse 40°, les phénomènes abdominaux persistent avec les mêmes caractères. Le malade succombe le troisième jour de la maladie.

On trouve à l'autopsie trois abcès, chacun du volume d'une noisette, dans la tête du pancréas. Le reste de la glande est sclérosé, mais les cellules sont relativement conservées. Les ganglions lymphatiques tuméfiés compriment le cholédoque. Le foie présente des lésions cellulaires profondes avec dislocation de la travée. Il existe, de plus, une ulcération nécrotique de la valvule mitrale.

On peut se demander si l'on ne doit pas attribuer les symptômes abdominaux à la compression du plexus solaire par les ganglions lymphatiques tuméfiés.

On constate, de plus, des embolies de staphylocoques dans les organes. Les microbes remplissent artérioles et capillaires, mais, fait curieux, ils n'ont déterminé aucune réaction des tissus voisins. Il n'y a pas trace d'apport leucocytaire ni

de prolifération des éléments fixes. On ne constate aucun effort pour lutter contre les germes et les détruire. *Notre cas est à rapprocher de ceux où on a trouvé des microbes dans le liquide céphalo-rachidien, sans éléments cellulaires, par conséquent sans réaction méningée.*

Appareil respiratoire.

Un cas de bronchite pseudo-membraneuse ou, mieux, muco-membraneuse chronique (avec M. H. Paillard). *Société médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1909.

Il s'agit d'une malade atteinte de bronchite pseudo-membraneuse chronique. Les membranes qu'elle expectore au milieu d'un syndrome clinique caractéristique sont constituées par de la mucine coagulée. Le nom de bronchite muco-membraneuse conviendrait donc à ce cas. La coagulation de la mucine est liée à la présence, dans les bronches, d'un ferment coagulant ou mucinase trop actif. La malade a présenté, de plus, à un moment donné, des productions muco-membraneuse dans les selles. Nous avons trouvé, en outre, de la mucinase dans le sang. Il semble donc que nous avons affaire à un trouble général de l'élaboration de ce ferment.

L'épreuve du vésicatoire.

L'épreuve du vésicatoire (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société médicale des Hôpitaux*, mai 1901, p. 642.

L'étude histologique du liquide contenu dans la phlyctène déterminée par un vésicatoire établit que cette sérosité tient en suspension un assez grand nombre de cellules. Chez l'homme normal, on trouve une forte proportion de polynucléaires éosinophiles. Chez les individus atteints de maladies infectieuses, ces cellules sont peu nombreuses, ou font complètement défaut. Elles reparaissent si l'organisme prend le dessus et triomphe de l'infection. L'épreuve du vésicatoire fournit donc de précieuses indications sur l'intensité de l'imprégnation toxi-infectieuse et sur le mode de réaction des organes hématopoïétiques. On conçoit quel parti on peut tirer de ces renseignements au point de vue du diagnostic et surtout du pronostic.

Thèrapeutique.

Traitement des hémorragies intestinales par le chlorhydrate d'émétine (avec M. F. Belloir). *Société médicale des Hôpitaux*, 30 janvier 1914, p. 149.

Nous avons montré dans ce travail que les injections hypodermiques de chlorhydrate d'émétine donnent de bons résultats dans les hémorragies intestinales (fièvre typhoïde, cirrhose hépatique).

Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 décembre 1905, p. 1053.

Sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. *Société médicale des Hôpitaux*, 21 mai 1909, p. 961.

Remarques sur l'emploi de l'adrénaline en thérapeutique. *La Presse médicale*, n° 19, 5 mars 1910.

Influence de l'adrénaline sur le pouvoir opsonique (avec M. H. Paillard). *Société de Biologie*, 16 avril 1910, p. 637.

Influence des extraits de capsules surrénales sur le pouvoir opsonique (avec M. H. Paillard). *Société de Biologie*, 25 avril 1910, p. 698.

Traitement de l'insuffisance surrénale. *Paris médical*, n° 1, 6 janvier 1917, p. 13.

Nous avons précisé les doses, les voies d'administration, les contre-indications de l'adrénaline, en nous appuyant sur des recherches expérimentales et cliniques.

Les résultats thérapeutiques ont été particulièrement favorables dans l'asthénie cardiaque des typhiques à l'aide d'injections hypodermiques d'eau salée physiologique adrénalinée (1 milligramme d'adrénaline dans 250 à 500 c. c. de sérum artificiel. Il y a avantage à ajouter 1 centigramme de novocaïne pour supprimer la douleur.

Nous avons étudié, de plus, l'influence de l'adrénaline et des extraits surrénaux sur le pouvoir opsonique. Il résulte de l'ensemble des recherches que nous avons poursuivies que les indices obtenus avec l'adrénaline et avec les différents extraits surrénaux (extraits de substance corticale, de substance médullaire et extrait total) s'écartent peu de l'unité.

On peut donc utiliser l'adrénaline et les extraits surrénaux pour relever l'énergie de l'appareil cardio-vasculaire dans les maladies infectieuses, sans risquer de nuire aux propriétés opsoniques du plasma.

CHAPITRE V

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES DIVERSES

Recherches expérimentales sur l'appendicite.

Appendicite expérimentale (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société médicale des Hôpitaux*, 31 janvier 1896, p. 79.

Recherches expérimentales sur l'appendicite (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Revue de médecine*, 20 juin 1896, p. 433.

Appendicite expérimentale par infection sanguine. *Société de Biologie*, 13 mars 1897, p. 280.

On sait que deux opinions, trop exclusives l'une et l'autre, sont en présence. Certains admettent que l'appendicite est toujours la conséquence de l'oblitération de la lumière de l'appendice iléo-cæcal et de la formation d'un vase clos. En opposition avec cette théorie, défendue par M. le Professeur Dieulafoy, se trouve celle des auteurs qui admettent qu'il s'agit toujours d'une inflammation de la paroi de cet intestin, portant surtout sur les follicules lymphoïdes qui s'y trouvent. Nos recherches expérimentales démontrent que les deux processus s'observent. Si l'on peut déterminer des appendicites expérimentales en liant l'appendice comme je l'ai fait avec M. le Professeur G.-H. Roger, il est possible aussi d'observer des lésions appendiculaires à la suite d'injections de microbes dans les veines.

Avant d'aborder ces expériences, nous avons décrit la disposition anatomique et la structure histologique du cæcum et de l'appendice chez le lapin.

Nos recherches ont porté aussi sur la physiologie de l'appendice.

Dans le but d'étudier le liquide de l'appendice, j'ai pratiqué, avec M. le Professeur Roger, des fistules appendiculaires sur un certain nombre de lapins. Nous avons obtenu ainsi, en vingt-quatre heures, 15 à 20 c. c. d'un liquide clair, visqueux, alcalin. Ce liquide n'agit ni sur la fibrine, ni sur le saccharose; il possède seulement la propriété, quelque peu banale, de saccharifier l'amidon; enfin,

il est dépourvu de toute action bactéricide sur les microbes, notamment le colibacille; il semble donc exercer simplement une action mécanique.

Malgré le développement des vaisseaux qui s'y distribuent, l'appendice absorbe lentement les substances qu'on y introduit; un sel de strychnine, injecté dans l'appendice, tue en 38 minutes; à la même dose, il tue en 26 minutes quand on l'introduit dans le cæcum, en 12 minutes quand on l'injecte dans une anse de l'intestin grêle.

* * *

La ligature de l'appendice provoque sûrement chez le lapin une appendicite suppurée. Dès le second jour après l'occlusion, la cavité appendiculaire renferme du pus; au troisième ou quatrième jour des adhérences se produisent; puis la poche augmente de volume, de façon à former un kyste purulent, souvent fort volumineux. Grâce à la méthode expérimentale, nous avons pu suivre jour par jour les modifications histologiques que subissent les parois de l'appendice; nous avons constaté qu'il se produit d'abord une nécrose en masse, des hémorragies interstitielles et des ulcérations folliculaires. A une période plus tardive, on ne trouve plus qu'un tissu fibrillaire infiltré de cellules rondes, réunies par places sous forme de nodules. Au début, bien que les lésions occupent toute l'épaisseur de la paroi, les microbes ne se rencontrent que dans les parties superficielles.

La ligature incomplète de l'appendice, l'introduction d'un corps étranger, même volumineux, ne produisent aucune lésion.

Pour expliquer la production de l'appendicite par oblitération, on ne peut pas invoquer une exaltation des microbes intestinaux; l'expérience nous a montré, en effet, qu'ils s'atténuent; ce dernier résultat a été confirmé par les recherches de Klecki (*Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1899). Nous pensons donc qu'il faut considérer la lésion comme étant d'origine toxi-infectieuse : la ligature empêche le rejet des produits sécrétés par les microbes de l'appendice; les toxines s'accumulent et exercent sur les parois de l'intestin leur action pathogène.

* * *

J'ai déterminé, par l'inoculation intraveineuse d'un streptobacille, des appendicites folliculaires chez le lapin. L'appendice était rigide, bosselé; les follicules lymphatiques atteignaient jusqu'à 2 millimètres de diamètre; certains étaient ramollis et laissaient écouler une gouttelette de pus à la coupe.

L'aspect était donc bien différent de celui qu'on observe à la suite de la ligature de l'organe. Nous croyons, en effet, qu'il faut faire une distinction entre l'inflammation aiguë ou chronique de l'appendice, qui peut être d'origine cavitaire ou sanguine, et l'appendicite avec cavité close. L'oblitération d'une partie du canal de l'appendice, favorisée chez l'homme par l'étroitesse du

conduit, est un accident survenant au cours des inflammations appendiculaires. Cet accident peut être précoce ou tardif. Précoce, il est dû au gonflement de la muqueuse. Tardif, il est la conséquence soit d'une coarctation des parois, soit d'une obstruction par calcul. Le vase clos, une fois constitué, se remplit de pus. Aussi bien ne pourrait-on comprendre la formation de cette cavité close sans inflammation antérieure, cause de la lésion oblitérante.

Recherches expérimentales sur les pneumoconioses.

Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le Dr Paul Claisse). *Société de Biologie*, 15 juillet 1896, p. 849.

Etude du sang dans les pneumoconioses (avec M. le Dr Paul Claisse). *Société de Biologie*, 5 décembre 1896, p. 1020.

Recherches expérimentales sur l'anthracose pulmonaire (avec M. le Dr Paul Claisse), *Société de Biologie*, 23 janvier 1897, p. 95.

Recherches expérimentales sur les pneumoconioses (avec M. le Dr Paul Claisse). *Archives de médecine expérimentale*, mars 1897, p. 205.

Ces recherches expérimentales, poursuivies en collaboration avec M. le Dr Paul Claisse, ont porté sur 72 animaux. Les séances quotidiennes dans une cage enfumée se sont renouvelées sans interruption du 26 mars au 26 décembre 1896. Nous avons pris les précautions nécessaires pour éviter la contamination d'animaux sains par des animaux infectés, surtout par des tuberculeux.

L'influence des pneumoconioses sur l'évolution des états morbides est négligeable quand les poussières inhalées sont de très petites dimensions; leur migration à travers la paroi alvéolaire et dans les tissus pulmonaires se fait alors sans incident. Au contraire les poussières volumineuses, à surface anguleuse, peuvent se fixer dans les bronchioles; leur histoire est alors celle des corps étrangers des voies aériennes : le traumatisme local créé par leur présence prépare un terrain sur lequel vont se développer les microbes inhalés et produit ainsi des infections secondaires, aiguës ou chroniques, qui peuvent avoir une grande influence sur l'évolution d'un état morbide préexistant.

*
* *

Les états morbides n'ont pas d'influence appréciable sur l'évolution des pneumoconioses s'ils sont de courte durée, mais favorisent leur développement s'ils se prolongent. Cette augmentation d'anthracose est explicable dans certaines de nos expériences, où il existe soit des lésions des ganglions lymphatiques, soit des lésions du pneumogastrique. Les lésions ganglionnaires augmentent la pneumoconiose en entravant la circulation et l'élimination des poussières par les voies lymphatiques. Les lésions du pneumogastrique agissent en ruinant la

défense des voies bronchiques supérieures, qui laissent alors pénétrer jusqu'aux alvéoles une quantité anormale de poussières, et peut-être aussi par les troubles vaso-moteurs qu'elles produisent. L'augmentation considérable d'anthracose produite par la vagotonie rend directement appréciable le rôle du pneumogastrique dans la protection des voies aériennes non seulement contre les poussières inertes et insolubles, mais contre les poussières vivantes, microbiennes, infectantes.

Recherches sur l'histogénèse du tubercule

Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. *Thèse de Paris*, 1898.
Histogénèse du tubercule. *Archives générales de Médecine*, octobre 1898, p. 434.

J'ai étudié expérimentalement le mode de formation du tubercule dans la moelle des os. Après injection directe, dans le tibia de lapins, de culture de tuberculose, soit humaine, soit aviaire, les animaux étaient sacrifiés au bout de laps de temps variables, et la moelle osseuse examinée histologiquement.

Avant d'exposer les résultats obtenus, il était nécessaire de discuter les théories émises par les auteurs. Celles-ci se réduisent en somme à deux opinions : les uns admettent que le tubercule se forme aux dépens des éléments migrateurs (leucocytes), les autres soutiennent qu'il est constitué par les cellules fixes (cellules épithéliales, cellules fixes du tissu conjonctif, endothélium vasculaire). A notre avis, ce sont les cellules mésodermiques, leucocytes, cellules du tissu conjonctif, qui englobent les bacilles, mais les toxines sécrétées par ces microbes peuvent agir sur les cellules épithéliales voisines pour leur faire subir également la dégénérescence épithélioïde.

Au point de vue histologique, toutes les cellules concourent donc à former le tubercule ; au point de vue de la lutte contre le germe les cellules mésodermiques jouent le principal rôle.

Au moment de l'arrivée du bacille, les leucocytes polynucléaires cherchent à l'englober; mais ils meurent rapidement; les leucocytes mononucléaires et les cellules du tissu conjonctif s'emparent alors du germe. Deux évolutions sont possibles : ou bien l'organisme triomphe immédiatement, et le tubercule ne se constituera pas ; ou bien la victoire reste au bacille, et alors deux phases successives surviendront : dans la première les cellules se transforment en éléments épithélioïdes et le tubercule est constitué ; dans la deuxième phase, ce tubercule lui-même subit la désintégration caséeuse. Mais, à ce moment encore, l'organisme peut remporter une victoire tardive ; si les nombreux leucocytes qui entourent le foyer et y pénètrent restent le plus souvent impuissants, il est un autre procédé qui peut déterminer la limitation de la lésion et la mort du bacille enfermé dans les altérations qu'il a produites : c'est la sclérose qui résulte de l'épaississement de la trame fondamentale du tissu.

Action neutralisante da la névrine sur la toxine tétanique (avac M. la professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 19 mars 1898, p. 312.

Action neutralisante du chlorhydrate de bétaïne sur la toxine tétanique (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 26 novembre 1898, p. 1081.

Expériences montrant l'action neutralisante considérable qu'exercent *in vitro* la névrine et surtout le chlorhydrate de bétaïne.

Si la névrine a une action neutralisante très marquée, son chlorhydrate n'agit que faiblement. Aussi pouvait-on se demander si la névrine ne détruisait pas la toxine tétanique, grâce à sa forte alcalinité. Afin d'élucider ca point, nous avons mélangé de l'ammoniaque à la toxina; dans ces conditions, on constate une certaine diminution de l'activité du poison tétanique, diminution nullement comparable à la neutralisation produite par la névrine. Le chlorhydrate d'ammoniaqua exerce une action analogue. Le chlorhydrate de triméthylamine atténue légèrement la toxine.

Pathogénie de l'œdème (avec M. la professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 27 juillet 1895, p. 614.

Ces recherches expérimentales démontrent qua la simple oblitération veineuse est insuffisante à expliquer l'apparition de l'œdème dans les phlébites; l'intervention d'autres facteurs est nécessaire. L'action des toxines sécrétées par le microba qui a provoqué la coagulation peut être invoquée dans certains cas. Les modifications nerveuses peuvent jouer un rôle analogue.

En effet, la ligature des trois veines de l'oreille, chez le lapin, ne produit pas d'œdème; mais si on arrache en même temps le ganglion cervical supérieur du grand sympathique, un œdème se produit, qui disparaît en trois ou quatre jours. La section des nerfs sensitifs est sans effet.

Après avoir lié les veines, si l'on injecte sous la peau quelques gouttes d'une culture stérilisée de *Proteus vulgaris*, il se produit un œdème considérabla, tellement marqué que l'animal ne peut plus relever l'oreille. Il va sans dire que nous avons fait la contre-expérience : l'injection d'une même quantité de bouillon, après ligature des veines, reste sans effet.

Contribution à l'étude de la suppuration (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Congrès de médecine de Bordeaux*, 1895, p. 775.

Nous avons étudié expérimentalement dans ce travail l'influence des modifications des conditions physiologiques sur la suppuration déterminée par l'inoculation des pyogènes.

Voici les conclusions de ces recherches, poursuivies avec M. Roger.

L'action des agents pyogènes peut être favorisée par toutes les causes qui affaiblissent la résistance locale ou générale de l'organisma. Parmi les causes

locales, il faut signaler surtout l'influence des agents caustiques (triméthylamine, acide phénique) et des troubles vasculaires et nerveux.

La ligature des artères favorise la suppuration et permet la production de phlegmons diffus. La ligature des veines favorise également l'action des pyogènes; elle est souvent suivie de mortification des tissus et de gangrène. La section du sciatique ne donne que des résultats inconstants, car ce nerf contient des fibres antagonistes, des fibres vaso-motrices dont la paralysie favorise la guérison, des fibres sensitives dont la destruction entrave la restauration et facilite la gangrène.

Les toxines du *Proteus*, injectées sous la peau de l'oreille après ligature des veines, provoquent des œdèmes étendus, des abcès et, si l'on a coupé les nerfs sensitifs, de petits points de gangrène.

Dans les abcès anciens consécutifs à des inoculations virulentes, on peut ne plus rencontrer de microbes vivants : ceux-ci ont été détruits par l'organisme. On conçoit ainsi la stérilité de certaines suppurations chez l'homme.

Les altérations des reins dans l'oïdio-mycose expérimentale (avec M. le professeur G.-H Roger). *Société anatomique*, 20 janvier 1897.

Tous les auteurs qui ont étudié l'oïdio-mycose du lapin par injection intraveineuse du champignon ont constaté la prédominance des lésions rénales. Mais nulle part on n'a signalé d'altérations aussi marquées que dans le cas que j'ai étudié avec M. Roger. Les reins pèsent 20 grammes au lieu de 8 grammes, poids du rein normal. Ils sont criblés de tubercules blancs, surtout abondants dans la substance corticale.

De plus, nous avons pu établir que les altérations ne sont pas localisées autour du parasite, mais s'étendent au loin. Le champignon n'occupe que des parties restreintes de certains tubercules, et cependant il provoque dans les tubes urinifères des lésions épithéliales extrêmement étendues. Cette diffusion des lésions et les dégénérescences soit des cellules embryonnaires, soit des épithéliums, indiquent nettement que les altérations causées par l'oïdium sont sous la dépendance d'une action toxique exercée par le parasite; le champignon du muguet se comporte donc comme les microbes.

Six gouttes de culture avaient suffi pour déterminer la mort de l'animal en quatre jours. C'est par des passages successifs, continués pendant un an, qu'on est arrivé à exalter la virulence du parasite et à le rendre apte à tuer rapidement le lapin, à très petites doses, en produisant des lésions viscérales considérables.

Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire (avec M. le professeur G.-H. Roger). *Société de Biologie*, 7 juillet 1900, p. 696.

L'inanition, qui modifie si profondément l'état anatomique de certains organes dont le rôle dans la défense de l'organisme commence à être bien connu, déterminera-t-elle des changements à la résistance des animaux contre l'infec-

tion? Telle est la question que nos recherches antérieures sur les modifications de la moelle osseuse dans l'inanition (*Société de Biologie*, 5 mai 1900) nous ont amené à reprendre. Ayant constaté, en effet, que le tissu médullaire prolifère abondamment sous l'influence du jeûne, il nous semblait que l'animal, ainsi préparé, devait être plus apte à lutter avec avantage contre l'action nocive des microbes. Or, tous les auteurs qui ont étudié l'influence de l'inanition sur l'évolution des infections sont arrivés à des conclusions contraires à ce que la théorie nous faisait prévoir. Canalis et Morpurgo ont démontré que les animaux privés d'aliments résistent moins bien que les témoins aux inoculations microbiennes.

Les résultats sont tout à fait différents, si l'on opère sur des animaux qui, après avoir subi une assez longue inanition, ont été remis, pendant quelques jours, au régime ordinaire. Dans ces conditions, la résistance est augmentée d'une façon notable, au moins vis-à-vis du colibacille.

Les lapins qui ont servi à nos expériences avaient un poids supérieur à 2.000 grammes. Ils ont été soumis à un jeûne absolu pendant cinq à sept jours. Après cette période d'inanition, nous leur rendons des aliments; trois à onze jours plus tard, nous pratiquons une inoculation intraveineuse d'une culture de Bacterium coli ainsi qu'à des témoins de poids égal ou inférieur. Sur les cinq animaux qui ont été soumis au jeûne, un seul a succombé : il est mort cinq jours après l'inoculation, alors que le témoin, qui pesait 325 grammes de plus, a succombé en trois heures. Sur les cinq animaux témoins, un seul a survécu; encore est-il qu'il a maigri de 615 grammes et qu'il a été extrêmement malade, alors que l'animal qui avait jeûné est resté bien portant et n'a perdu que 150 grammes.

Les autres expériences sont encore plus nettes puisque les témoins sont morts et que les animaux inanitiés ont survécu.

Ces faits comportent une application en pathologie expérimentale. Pour obtenir des résultats comparables, il ne suffit pas de choisir des animaux de même poids; il est également essentiel de tenir compte de leurs antécédents, de savoir s'ils n'ont pas souffert de privations quelque temps avant d'être mis en expérience, par exemple chez les fournisseurs ou pendant le transport.

La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. *Société de Biologie*, 10 janvier 1903.

La vaso-constriction déterminée par l'injection intraveineuse d'adrénaline dépend-elle des centres sympathiques? Telle est la question que nous avons cherché à résoudre. Nous avons étudié dans ce but les modifications des vaisseaux de l'oreille chez le lapin. Ces vaisseaux sont faciles à observer et se prêtent de plus à l'analyse physiologique. On peut, en effet, arracher le ganglion cervical supérieur du grand sympathique qui fournit les nerfs vaso-moteurs de la région. A la suite de cette expérience classique, on voit se produire, du côté opéré, du

myosis et une vaso-dilatation intense; l'oreille devient rouge, turgide, les veines et l'artère sont saillantes et gonflées de sang rouge. Si l'on injecte quatre à six gouttes d'une solution d'adrénaline à 1 $^{\circ}/_{\circ\circ}$ dans la veine de l'oreille d'un lapin pesant 2.300 à 2.500 gr., on voit les veines auriculaires du côté opposé diminuer de volume au bout d'une ou deux minutes; en même temps, ou parfois un peu plus tard, la vaso-constriction se produit du côté où l'injection a été faite. Bientôt les veines disparaissent presque complètement, et on n'arrive qu'à grand'peine à en faire sourdre un peu de sang après incision. L'oreille est pâle, à cause de la contraction des capillaires. L'artère médiane est rigide, tendue, en fil de fer.

La même expérience donne des résultats absolument semblables chez les lapins auxquels on vient d'arracher le ganglion cervical supérieur du grand sympathique. Une ou deux minutes après que l'injection de quatre à six gouttes de la solution d'adrénaline à 1 $^{\circ}/_{\circ\circ}$ a été poussée dans la veine marginale du côté non énervé, on voit les vaisseaux du côté opéré, qui étaient dilatés au maximum, se contracter et se vider. Bientôt les deux oreilles deviennent tout à fait exsangues.

Cette expérience prouve que l'injection d'adrénaline dans les veines détermine la vaso-constriction en dehors de toute intervention des centres vaso-moteurs. Le spasme vasculaire est donc d'origine périphérique.

Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle (avec M. le professeur Roger). *Société de Biologie*, 24 février 1906, p. 371.

Action du foie sur les extraits d'intestin (avec M. le professeur Roger). *Société de Biologie*, 24 mars 1906, p. 580.

Les substances hypotensives des parois intestinales (avec M. le professeur Roger). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, n°4, juillet 1906.

L'injection, dans les veines du lapin, d'extraits de paroi intestinale détermine un abaissement considérable et prolongé de la pression artérielle. Au bout de quinze à vingt minutes, la pression n'est pas encore revenue à son niveau primitif.

Les injections répétées de petites quantités d'extrait intestinal amènent très rapidement, en quelques minutes, des modifications de l'organisme, telles que l'injection de fortes doses, qui sont extrêmement actives et même mortelles quand on les introduit sans préparation, n'entraîne aucun trouble apparent et ne détermine plus aucune modification de la pression artérielle.

Fait intéressant, le foie neutralise le pouvoir hypotensif des extraits intestinaux, mais il laisse subsister, par une véritable sélection protectrice, l'action immunisante. Un animal, qui a reçu une dose unique par la veine porte, est soumis, dix minutes plus tard, à une injection par les veines périphériques. On peut introduire 5 et 6 cm³ d'extrait non dilué : la pression ne subit aucune modification, la courbe ne présente pas la moindre oscillation négative.

Nous avons donc signalé et étudié les premiers, dans ce travail, ces phénomènes d'immunisation rapide.

TABLE DES MATIÈRES

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.